N° D'ORDRE
460

ANNÉE 1971

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques Pierre DURAND

Recherches sur l'appareil visuel du Protée, *Proteus anguinus* Laurenti, Urodèle hypogé.

Soutenue le 22 janvier 1972, devant la Commission d'examen.

MM. E. ANGELIER — *Président.*
E. WOLFF
J-C. BEETSCHEN
C. DELAMARE DEBOUTTEVILLE
A. VANDEL — *Examinateurs.*

LABORATOIRE SOUTERRAIN
DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1971

N° D'ORDRE
460

ANNÉE 1971

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Jacques Pierre DURAND

Recherches sur l'appareil visuel du Protée, *Proteus anguinus* Laurenti, Urodèle hypogé.

Soutenue le 22 janvier 1972, devant la Commission d'examen.

MM. E. ANGELIER — *Président.*
E. WOLFF
J-C. BEETSCHEN
C. DELAMARE DEBOUTTEVILLE — *Examinateurs.*
A. VANDEL

LABORATOIRE SOUTERRAIN
DU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOMMAIRE.

Liste des abréviations employées 503
Analyse 508
INTRODUCTION 511
I. — *Présentation du matériel d'étude : le Protée* 513
A. — Distribution géographique 513
B. — Aperçu sur le karst abritant les Protées .. 513
C. — Données sur l'écologie et l'éthologie du Protée 514
D. — L'élevage, la reproduction, le développement et la croissance du Protée 517
II. — *Historique des recherches sur l'œil et la vision du Protée* 524
PREMIERE PARTIE : Le développement des organes des sens .. 526
Chapitre I. — *Organogenèse de l'œil* 526
I. — *Introduction* 526
II. — *Développement* 527
III. — *Discussion* 539
A. — Développement normal 539
B. — Développement spécifique 539
C. — Comparaison des premiers stades de l'organogenèse de l'œil du Protée et de l'œil du Necturus 541
D. — Généralités sur le développement de l'œil du Protée 543

IV. — *Conclusions* 544

CHAPITRE II. — *Développement corrélatif des organes sensoriels* 545

I. — *Appareil olfactif* 545

A. — Développement 545

B. — Capsule olfactive 548

C. — Conclusions 550

II. — *Appareil acoustique* 551

A. — Développement 551

B. — Conclusions 554

III. — *Organes de la ligne latérale au niveau de la région céphalique* 554

A. — Distribution des neuromastes 554

B. — Structure des neuromastes 555

C. — Développement des neuromastes 558

D. — Conclusions 559

Résumé de la première partie 560

DEUXIEME PARTIE : L'ŒIL CHEZ LE PROTÉE LARVAIRE, JEUNE ET ADULTE 562

CHAPITRE III. — *Grands traits de l'organisation céphalique* .. 562

I. — *Introduction* 562

II. — *Squelette céphalique* 563

A. — Neurocrâne 563

1) Chondrocrâne et crâne primordial 563

2) Ostéocrâne 568

B. — Squelette viscéral et hyobranchial 571

III. — *Musculature céphalique* 573

A. — Muscles de l'orbite 574

B. — Muscles abaisseurs de la mâchoire 577

C. — Muscles du plancher buccal 578

D. — Les muscles profonds 578

E. — Les muscles dorsaux longitudinaux 579

IV. — *Architecture du névraxe* 579

A. — Système nerveux central 579

B. — Nerfs crâniens 582

CHAPITRE IV. — *Relations entre l'œil et l'orbite* 586

I. — *Généralités* 586

II. — *Le squelette de l'orbite* 588

III. — *Les muscles extrinsèques de l'œil* 588

A. — Introduction 588

B. — Les muscles extrinsèques de l'œil du Protée 589

IV. — *L'innervation des muscles oculaires externes*.... 595

V. — *La vascularisation de l'orbite et de l'œil* 596

A. — Le système artériel 596

B. — Le système veineux 599

C. — Vascularisation et développement oculaire. 602

VI. — *Conclusions* 602

CHAPITRE V. — *La cornée dermoïde, la chambre antérieure de l'œil, l'iris et la rétine ciliaire* 603
I. — *La cornée dermoïde et les téguments sus-oculaires* 603
A. — Aspect externe de l'œil 603
B. — Les téguments sus-oculaires 606
1) Epaisseur 606
2) Structure 607
3) Ultrastructure 612
II. — *La chambre antérieure de l'œil* 614
III. — *L'iris* 615
IV. — *La rétine ciliaire* 615
V. — *Conclusions* 616

CHAPITRE VI. — *Le cristallin et le corps vitré* 618
I. — *Introduction* 619
II. — *Structure et évolution du cristallin* 619
A. — Le cristallin de l'embryon 619
B. — Le cristallin de la larve 619
C. — Le cristallin de la larve âgée et de l'animal juvénile 621
D. — Disparition du cristallin 621
III. — *Ultrastructure* 623
IV. — *La « dégénérescence » du cristallin* 624
A. — Données biométriques 624
B. — Données cytologiques 629
C. — La « dégénérescence » du cristallin — Discussion et conclusions 632
D. — Evolutions de la rétine et de la cornée dermoïde comparées à celle du cristallin 633
V. — *Le corps vitré* 636
VI. — *Conclusions* 637

CHAPITRE VII. — *Les enveloppes de l'œil* 638
I. — *La sclérotique* 638
A. — Structure 638
B. — Discussion 638
II. — *La choroïde* 639
A. — Description 639
B. — Suprachoroïde 639
C. — Choriocapillaire 640
D. — Lame vitrée de Bruch 640
III. — *Conclusions* 641

CHAPITRE VIII. — *La rétine photosensible* 642
I. — *Feuillet externe de la rétine ou épithélium pigmentaire* 642
A. — Description 642
B. — Discussion et conclusions 644
II. — *Photorécepteurs* 645
A. — Organisation de la cellule visuelle normale. 645
B. — La cellule visuelle du Protée 647

1) Etude optique 647
2) Etude ultrastructurale 650
C. — Conclusions 656
III. — *Conclusions* 657

CHAPITRE IX. — *La rétine nerveuse* 658
I. — *Introduction* 658
II. — *Corps cellulaire des cellules visuelles* 659
III. — *Organisation synaptique* 660
A. — Organisation synaptique de la couche plexiforme externe de la rétine ou plexus basal. 660
B. — Organisation et synapses de la couche plexiforme interne de la rétine ou plexus cérébral 663
C. — Discussion sur la possibilité de la transmission synaptique 664
D. — Conclusions 667
IV. — *Les cellules bipolaires* 668
V. — *Les cellules ganglionnaires* 668
VI. — *Evaluation quantitative des populations cellulaires de la rétine* 669
VII. — *Les cellules gliales* 673
A. — Description 673
B. — Discussion relative à la fonction des cellules gliales 675
VIII. — *Vascularisation de la rétine* 676
IX. — *Conclusions* 676

CHAPITRE X. — *Le tractus optique* 677
I. — *Historique des recherches sur le nerf optique* ... 677
II. — *Le nerf optique* 679
A. — Introduction 679
B. — Trajet intraoculaire du nerf optique chez le Protée, jeune et adulte 679
C. — Histologie comparée des nerfs de l'orbite et du nerf optique 681
D. — Trajet extracrânien du nerf optique 681
E. — Foramen optique 683
F. — Trajet intracrânien du nerf optique 683
G. — Ultrastructure du nerf et comparaison avec l'ultrastructure du nerf ophtalmique superficiel 684
H. — Anatomie comparée du nerf optique 689
I. — Discussion 690
III. — *Centres nerveux optiques* 692
A. — Introduction 692
B. — Organisation générale des centres optiques 693
C. — Les centres nerveux optiques du Protée. 695
1) chez la larve 695
2) chez le jeune animal 695
3) chez l'adulte 697

IV. — *Discussion* 701
V. — *Conclusions* 703
Résumé de la deuxième partie 704

TROISIEME PARTIE : Données expérimentales 710

Chapitre XI. — *Relations entre le milieu souterrain et le développement des yeux* 712
I. — *L'« adaptation » au milieu* 712
A. — La dépigmentation 712
B. — La « dégénérescence » oculaire 714
II. — *Action de la lumière sur la régénération des yeux* 716
A. — Expériences de Kammerer 716
B. — Action de la lumière du jour sur la régénération des yeux 718
C. — Action de la lumière artificielle sur la régénération des yeux 721
D. — Discussion et conclusions 724
III. — *Perception de la lumière par le Protée* 724

Chapitre XII. — *Relations entre l'hôte et le développement des yeux* 726
I. — *Introduction* 726
II. — *Greffes xénoplastiques* 727
III. — *Relations entre l'hôte et le développement des yeux* 732
A. — Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée sur un hôte 732
B. — Transplantation d'une ébauche oculaire étrangère sur le Protée 736
C. — Discussion 741
IV. — *Conclusions* 745

Chapitre XIII. — *Conditions physiologiques de l'involution oculaire* 747
I. — *Introduction* 747
II. — *Réponse des tissus soumis à l'action de la thyroxine et de l'hydrocortisone au cours du développement oculaire* 747
A. — Considérations générales 747
B. — Expérimentation 748
C. — Anatomie et physiologie de la thyroïde du Protée 754
D. — Conclusions 755
III. — *Les pigments visuels et la régression oculaire* .. 755

Chapitre XIV. — *Mécanismes de l'auto-différenciation des ébauches oculaires du Protée* 758
I. — *Introduction* 758
II. — *Induction par la vésicule optique* 759
A. — Greffes xénoplastiques homotopiques 759
B. — Greffes xénoplastiques hétérotopiques 759
III. — *Compétence de l'ectoderme* 760

A. — Greffes xénoplastiques homotopiques d'ectoderme présomptif 760
B. — Greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ectoderme indifférent 761
C. — Greffes xénoplastiques homotopiques de vésicule optique 765
D. — Greffes xénoplastiques hétérotopiques de vésicule optique 766
E. — Bilan des greffes 766
IV. — *Discussion* 767
V. — *Conclusions* 768

CHAPITRE XV. — *Morphogenèse et régénération de l'œil et du cristallin* 769
I. — *Introduction* 769
II. — *Régénération de l'œil* 769
III. — *Régénération du cristallin* 772
A. — Régénération expérimentale du cristallin chez la larve et le jeune 772
B. — Influence de la vésicule optique sur le maintien des structures du cristallin et la régénération naturelle du cristallin 776
IV. — *Conclusions sur la régénération de l'œil et du cristallin* 782
V. — *Discussion relative aux modalités de la morphogenèse et de la régénération du cristallin* 783
A. — Morphogenèse du cristallin et de la cornée. 783
B. — Différenciation chimique du cristallin ... 784
C. — Existe-t-il des corrélations entre la différenciation biochimique et la chronologie des phénomènes évolutifs puis involutifs du cristallin chez le Protée ? 786
D. — Conclusions 788

Résumé de la troisième partie 789

DISCUSSION ET CONCLUSIONS GENERALES : LA MICROPHTALMIE ET LA RÉDUCTION OCULAIRE DU PROTÉE 793
I. — *Arguments phylogénétiques et arguments ontogénétiques* 793
A. — Arguments phylogénétiques 793
B. — Arguments ontogénétiques 795
II. — *Comparaisons anatomiques entre le Protée et d'autres Vertébrés microphtalmes* 796
III. — *Morphogenèse oculaire* 798
IV. — *Principaux caractères propres à l'œil du Protée et à ses annexes* 798
A. — Simplicité de l'organisation 798
B. — Lenteur de l'ontogenèse 798
C. — Structures et caractères spécifiques du développement de l'appareil oculaire 799
D. — Caractères dits « dégénératifs » de l'appareil oculaire 799
V. — *Modalités de la réduction oculaire du Protée* 800
VI. — *Conclusions générales* 801
Liste des travaux cités 802

LISTE DES ABRÉVIATIONS EMPLOYÉES.

*	: Zone active d'une synapse.
↗	: Vésicule de type neurosécréteur.
I	: Nerf olfactif.
II	: Nerf optique.
III	: Nerf oculo-moteur commun.
V	: Nerf trijumeau.
V_1	: Nerf ophtalmique profond du trijumeau.
V_1a	: Branche médiane terminale du nerf ophtalmique profond.
V_1b	: Branche ventrale terminale du nerf ophtalmique profond.
V_1c	: Branche latérale terminale du nerf ophtamique profond.
V_2	: Rameau maxillaire du trijumeau.
V_3	: Rameau mandibulaire du trijumeau.
VII	: Nerf facial.
VII s.o.	: Nerf ophtalmique superficiel.
VIII	: Nerf otique.
VIII a	: Nerf otique antérieur.
VIII m	: Nerf otique médian.
VIII p	: Nerf otique postérieur.
IX	: Nerf glosso-pharyngien.
X	: Nerf vague.
A.c.a.	: Artère cérébrale antérieure.
A.c.i.	: Artère carotide interne.
A.c.p.	: Artère cérébrale postérieure.
A.f.	: Artère faciale.
A.j.	: Artère jugulaire.
A.n.	: Arc neural.
Ang.	: Angulaire.
A.o.	: Artère ophtalmique.
A.o.p.	: Aile orbitaire du pariétal.
A.or.	: Artère orbitaire.
A.o.t.	: Tractus optique axial-marginal.
A.p.	: Artère palatine.
At.	: Atlas.
B.V_3	: Branche du nerf V_3, rameau mandibulaire du trijumeau.
B.o.	: Bulbe olfactif.
B.s.	: Bandelette synaptique.
C_1	: Centriole.
C_2	: Centriole.
C.a.	: Vitré et chambre antérieure de l'œil.
C.an.	: Cellule annexe décollée de la rétine ciliaire.
Cap. ch.	: Capillaire de la choroïde.
C.b.	: Cavité buccale.
C.b.I.	: Cératobranchial I.

C.b.II. : Cératobranchial II.
C.b.III. : Cératobranchial III.
C.b.c. : Cellule basale de la cornée dermoïde.
C.bi. : Cellules bipolaires.
C.c.m. : Couche des cellules multipolaires.
C.d. : Chorde dorsale.
C.e. : Cellule épithéliale.
Cer. : Cervelet.
C.f.o. : Cartilage de la *fenestra olfactoria* (processus olfactif).
C.g. : Cellule gliale.
C.h. : Cératohyal.
Ch. : Choroïde.
C.ha. : Commissure habénulaire.
Ch.co. : Commissure chordale.
Chi. = Ch.op. : Chiasma des nerfs optiques.
C.l. : Cellule de Leydig.
C.M. : Cartilage de Meckel.
C.m. : Cellule de Müller.
C.n. : Capsule nasale.
C.o. : Cartilage orbitaire.
Col. : Columelle.
Co.oc. : *Condylus occipitalis.*
Cop. : Basibranchial I = copula.
Cop. II : Basibranchial II = copula postérieure.
C.p. : Commissure postérieure.
C.p.b. : Couche plexiforme basale.
C.p.c. : Couche plexiforme cérébrale.
C.p.o. : Vitré et chambre postérieure de l'œil.
C.ps. : Crête du parasphénoïde.
Cr. : Cristallin.
Cr.w. : Cristallin provenant de la régénération wolffienne.
C.tra. : *Cornu trabeculae.*
C.v. : Cellules visuelles.

D. : Dendrite.
D.c. : Derme conjonctif.
De. : Dentaire.
Di. : Diencéphale.
Dis. : Disque vertébral.
D.p.o. : Décussation post-optique.

E. : Ellipsoïde.
E.e.c.v. : Expansion externe des cellules visuelles.
E.p. : Epithélium pigmenté.
Ep. : Epiphyse.
Epi. : Epiderme.

F. = Fr. : Frontal.
F.b.c. : *Fenestra basicranialis.*
F.l. : Faisceau latéral du télencéphale.
F.m. : Fibre myélinisée.
F.o. : Fenêtre ovale.
F.ol. : *Foramen olfactorium.*
F.p.ot. : *Foramen prooticum.*

G.a.f. : Ganglion acoustico-facial.
G.g. : Ganglion de Gasser.
G.n.a. : Groupe sensoriel nasal antérieur.
G.n.p. : Groupe sensoriel nasal postérieur.
G.p.o. : Groupe sensoriel pré-operculaire.

H. : Hémidesmosomes.
Ha. : Habénula.
H.b.I. : Hypobranchial I.
H.b.II. : Hypobranchial II.
H.c. : Hémisphères cérébraux.
Hy.h. : Hypohyal.
Hy.th. : Hypothalamus.
Hyp. : Hypophyse.

I. : Isodesmosome.
Inf. : Infundibulum.

J.a. : Nerf jugulaire antérieur ou nerf mandibulaire.
J.m. : Nerf jugulaire moyen.
J.p. : Nerf jugulaire postérieur.

K.o. : Kyste oculaire.

L. : Lame de tissu conjonctif.
L.c. : Lame criblée.
L.i.o. : Ligne sensorielle infra-orbitaire.
L.l. : *Lateral lemniscus.*
L.l.p.o. : Ligne sensorielle latérale post-otique.
L.m. : Ligne sensorielle mandibulaire.
L.O. : Lobes optiques.
L.o. : Ligne sensorielle orale.
L.p.o. : Ligne sensorielle post-orbitaire.
L.q.j. : Ligne sensorielle quadrato-jugale.
L.s. : *Lamina* supraneuroporique.
L.s.c. : Ligament suspenseur de la columelle.
L.s.m. : Ligne sensorielle supra-maxillaire.
L.s.o. : Ligne sensorielle supra-orbitaire.
L.T. : *Lamina terminalis.*
L.t. : Lame trabéculaire.
L.v.b. : Lame vitrée basale.

M.b. : Lame basale ou membrane basale.
M.b.l. : Muscle cératomandibulaire ou branchiohyoïdien latéral.
M.b.v. : Muscles cératohyoïdiens internes ou branchiohyoïdiens ventraux.
M.d.l. : Muscles dorsaux longitudinaux.
M.d.m. : Muscle abaisseur de la machoire ou *depressor mandibulae.*
M.e. : Moelle épinière.
M.e.b. : Muscle élévateur des branchies.
M.e.e.a. : Muscle élévateur externe antérieur de la mandibule.
M.e.e.m. : Muscle élévateur externe médian de la mandibule.
M.e.e.p. : Muscle élévateur externe postérieur de la mandibule.
M.e.i.a. : Muscle élévateur interne antérieur de la mandibule.
M.e.i.m. : Muscle élévateur interne médian de la mandibule.
M.e.i.p. : Muscle élévateur externe postérieur de la mandibule.
Mes. : Mésencéphale.
Met. : Métencéphale.
M.g.h. : Muscle géniohyoïdien protracteur hyobranchial.
Mi. : Mitochondrie.
M.i.h. : Muscle interhyoïdien.
M.i.m. : Muscle intermandibulaire.
M.i.v. : Muscle interbranchial ventral.
M.l.i. : Membrane limitante interne.
M.o.i. : Muscle oblique inférieur.
M.o.s. : Muscle oblique supérieur.

M.r.e. : Muscle droit externe.
M.r.i. : Muscle droit inférieur.
M.r.p. : *Musculus rectus posterior.*
M.r.s. : Muscle droit supérieur.
M.s.h. : Muscle sterno-hyoïdien = rétracteur hyobranchial.
Mye. : Myélencéphale.

N. : Noyau.
N.al. : Nerf alvéolaire.
N.c. : Nerf communicant.
N.cr. : Nucleus cristallinien.
N.f. : Neurofilament.
N.h. : Nerf hyomandibulaire.
N.l.a. : Nerf latéral antérieur.
N.l.p. : Nerf latéral postérieur.
N.o. : Nerf optique.
N.p. : Nerf palatin.
N.pr.o. : Nucleus préoptique.
N.r. : Nerf rachidien du plexus cervico-branchial.
N.t. : Neurotubule.
Nu. : Nucléole.

O. : Globle oculaire.
O.ca. : Cartilage de la capsule otique.
O.op. : Ossification post-otique.
Op. : Operculum.
Ope. : Operculaire.
O.pr. : Ossification prootique.
O.s.c. : Organe sous-commissural.
O.tr.p. = O.t.p. : Ossification postérieure de la trabécule.

P. : Pariétal.
P.a. : *Processus ascendens.*
Pa. : Paraboloïde.
Pal. : *Pallium.*
P.ant. : Processus anté-orbitaire.
P.a.o.p : Processus de l'aile orbitaire du pariétal.
Para. : Paraphyse + nœud choroïdien.
P.as. : Processus ascendant du ptérygocarré.
P.b. : Processus basal du ptérygocarré.
P.d.th. : Partie dorsale du thalamus.
P.f.o. : Processus olfactif (de la *fenestra olfactoria*).
Pl.ba. : *Planum basale.*
P.m.x. : Prémaxillaire.
P.ot. = Pr.ot. : Processus otique du carré.
P.p. : Toile choroïdienne du plexus postérieur.
P.p.sq. : Processus postérieur du squamosal.
P.p.v.sq. : Processus postéro-ventral du squamosal.
Proc.e.p. : Processus de l'épithélium pigmenté.
P.s. : Plaque de suture.
P.sph. : Parasphénoïde = *Parasphenoïdeum.*
Pt. : Ptérygoïde.
Pt.p. : Ptérygopalatin.
P.u.f : Processus *uncinatus* du frontal.
P.v.th. : Partie ventrale du thalamus.

Q. : Carré.

R. : Rétine.
R.ci. : Rétine ciliaire.
Rh. : Rhombencéphale.

R.l. : Récessus latéraux.
R.o. : Récessus préoptique.
R.s. : Ruban synaptique.

S. : Stroma collagène.
S.art. : Surface articulaire de l'atlas.
Sc. : Sclérotique.
Sc.l. : Limbe scléral.
Sc.pl. : Plaquette cartilagineuse de la sclérotique.
S.l. : Sillon limitant.
S.m. : Sillon médian.
S.n. : Sac nasal.
Sq. : Squamosal = *paraquadratum.*
S.v. : Sillon ventral.

T. : Trabécule crânienne.
T.c. : Tronc musculaire commun.
Teg. : *Tegmentum.*
Tel. : Télencéphale.
T.g. : Tégument.
T.m. : Tectum mésencéphalique.
T.o. : *Tectum opticum.*
To. : Tonofibrilles d'anastomose de l'épithélium basal de la cornée dermoïde.
T.sy. = T.syn. : *Tectum synoticum.*
T.t.hy. : *Tractus tectothalamicus* et *hypothalamicus cruciatus.*

3V. : Troisième ventricule.
4V. : Quatrième ventricule.
Va. : Amas de vésicules synaptiques.
V.c.a. : Veine cérébrale antérieure.
V.c.l. : Veine *capita lateralis.*
V.d. : Vésicule de dégénérescence.
Vi. : Vitré.
Vit. : Vitellus.
V.j.i. : Veine jugulaire interne.
V.j.s. : Veine jugulaire supérieure.
V.l.t. : Ventricules latéraux du télencéphale.
V.O. : Ventricule optique.
V.o. : Veine orbitaire.
VO. : Prévomer.
V.s. : Vésicule synaptique.
V.t. : *Velum transversum.*

Zy. : Zygapophyse antérieure.

Analyse.

Le présent mémoire est consacré à la description (en microscopie photonique et en microscopie électronique) de la structure et du développement oculaire du Protée. Nous nous sommes efforcé de préciser, dans cette étude, les relations qui s'instituent, au cours du développement et de la vie adulte, entre l'organogenèse de l'œil et l'involution qui lui fait suite.

Le développement de l'œil du Protée suit un cours normal, si ce n'est que celui-ci est extrêmement ralenti, ce qui a pour effet de lui interdire d'accéder à la structure normale d'un œil adulte de Vertébré.

Cependant, l'évolution oculaire du Protée qui débute sous le signe d'un ralentissement ontogénique présente, par la suite, des manifestations nettement dégénératives.

Par ailleurs, d'autres particularités de l'appareil oculaire sont liées à des dispositions anatomiques du Protée, notamment à l'allongement de la tête et du corps de cet Urodèle. C'est à ce facteur que l'on doit attribuer le grand allongement du nerf optique, la réduction de son diamètre, et le déplacement des centres nerveux vers l'arrière.

En suite de cette partie, proprement anatomique et ontogénique, nous nous sommes efforcé de porter le problème de l'œil du Protée sur le plan expérimental.

Encore que la rareté du matériel et les difficultés opératoires aient limité le nombre de résultats positifs, les données obtenues apportent au problème des informations significatives.

L'effet de la lumière ou de l'obscurité sur le développement du pigment tégumentaire du Protée est connu depuis longtemps. Cependant, son influence sur l'appareil oculaire pose toujours des problèmes non résolus. Ce que nous pouvons affirmer, en tout cas, c'est que le maintien à la lumière de jeunes Protées, dès leur éclosion, ne modifie pas les processus de dégénérescence oculaire : enfoncement de l'œil dans l'orbite, disparition du cristallin, et épaississement de la cornée qui se transforme en ectoderme sus-oculaire.

Des expériences de greffes d'ébauches oculaires de Protée sur des hôtes étrangers, et inversement, ont prouvé que celles-ci se développent par auto-différenciation, et ne présentent aucune altération, ceci, aussi bien lorsque l'ébauche oculaire transplantée appartient à un stade très précoce qu'à une phase avancée du développement.

Les bains ou les injections d'hormone thyroïdienne demeurent sans effet sur le développement de l'ébauche oculaire.

Ainsi l'expérience montre que l'ontogenèse oculaire du Protée est contrôlée par des facteurs génétiques sur lesquels le milieu et les facteurs humoraux n'exercent aucun effet.

Une certaine régulation du développement se manifeste au cours de l'ontogenèse de l'œil du Protée ; mais ces manifestations sont si faibles ou si ralenties, qu'il est à peine possible de les mettre en évidence avec les méthodes appliquées aux Urodèles épigés.

Nous pouvons tenir l'œil du Protée comme répondant à une structure archaïque, et présentant des caractères régressifs placés sous la dépendance de facteurs génétiques. L'évolution de l'œil du Protée est irréversible, et ne peut actuellement être modifiée par les interventions expérimentales.

En conclusion, nous dirons que le terme d'« œil dégénéré », habituellement utilisé, correspond à une expression vague et inadéquate. La microphtalmie du Protée représente l'aboutissement d'un développement original et spécifique, qui se présente comme un dérèglement des processus ontogéniques normaux.

Abstract.

The first part of this work deals with the description of the ocular structure and growth of the *Proteus* through photonic and electronic microscopy. We have tried to make clear the relationship, during growth and adult life, between the organogenesis of the eye and its following involution.

The growth of the *Proteus*' eye is quite normal, though it is extremely slow, and this prevents it from reaching the normal structure of the adult eye of any vertebrate.

The ocular evolution of the *Proteus* starting with a slow ontogenesis becomes later on definitely degenerative.

Moreover, some other characteristics of the ocular system are in connection with the anatomic aptitudes of the *Proteus,* particularly with the lengthening of the head and body of that urodele. This peculiarity accounts for the lengthening of the optic nerve, the reduction of its diameter and the migration of the nervous centers toward the back.

After that anatomic and ontogenic part of our work, we have tried to make an experimental study of the *Proteus*' eye.

In spite of the lack of material and the difficulties of operation which restricted the amount of positive results, the data we have obtained bring new information to the problem. We know the effects of light and darkness upon the development of the tegumentary pigment of the *Proteus* ; but their influence on the ocular system is still an unsolved question. Anyway, we can state that, when young *Proteus* are kept in daylight or artificial light immediately after hatching, the process of ocular degeneration remain unchanged : sinking of the eye into the orbit, disappearance of the crystalline lens and thickening of cornea which turns into a supra-ocular ectoderm.

Grafting experiments of the eye in its early stage of the *Proteus* on alien species and vice versa have shown that those eyes grow through self-differentiation with no change, wether the grafted eye belongs to a very early or to a later stage of the development.

Hormonal bathing and injections have no effect on the growth of the eye.

So the experiment demonstrates that the ocular ontogenesis of the *Proteus* is controlled by genetic factors which cannot be altered by the environment or humoral factors.

A certain regulation in the development can be noticed during the ontogenesis of the *Proteus*' eye, but its appearance is either so weak or so slow that we can hardly put it into light with the methods usually applied to epigeous urodeles.

The *Proteus*' eye can be considered as having an archaic structure with regressive features which are under the influence of genetic factors. The evolution of the *Proteus*' eye is irreversible and at the present time cannot be altered by experimental operations.

As a conclusion we can state that the usual term : « degenerate eye » is elusive and irrelevant. The microphthalmy of the *Proteus* which is the result of a specific development is to be considered as a disturbance of the normal ontogenic process.

AVANT-PROPOS.

Les recherches exposées dans ce mémoire furent réalisées au Laboratoire souterrain du Centre National de la Recherche Scientifique.

Que Monsieur le Professeur A. Vandel, Membre de l'Institut, veuille bien agréer ce témoignage de notre profond respect et de notre affectueux attachement.

Qu'il nous soit permis d'exprimer notre gratitude et de remercier bien vivement :

Monsieur Cl. Delamare Debouteville, Professeur au Muséum et Directeur du Laboratoire souterrain, de l'intérêt qu'il veut bien porter à nos recherches ;

Monsieur E. Wolff, Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine qui a bien voulu suivre notre travail et nous parrainer au Centre National de la Recherche Scientifique ;

Monsieur R. Couteaux, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris, de nous avoir accueilli dans son Laboratoire de Microscopie Electronique Appliquée à la Biologie ;

Monsieur le Professeur E. Angelier de sa bienveillance en voulant bien accepter de juger cette thèse ;

Monsieur le Professeur J. C. Beetschen qui a bien voulu faciliter notre travail d'embryologiste ;

le Republiški Sekretariat za prosveto in Kulturo et Monsieur le Professeur J. Hadži de la Slovenska Akademija Znanosti in Umetnosti ; Monsieur E. Pretner et tout le personnel de l'Inštitut za Raziskovanje Krasa de Postojna ;

Madame et Mesdemoiselles L. Juberthie, F. Lescher-Moutoué et J. Piquemal ;

Messieurs H. Coiffait, B. Delay, J. Escaig, F. Gasser, C. Juberthie, A. Mangin, R. Rouch et M. Bouillon ;

tout le personnel du Laboratoire souterrain, ainsi que les personnes amies qui nous aidèrent ou encouragèrent dans ce labeur.

INTRODUCTION.

« *Pedibus pofticis gradientibus ; trunco tereti elongato, candidiffimo impini ; appendiculis branchiorum corallinis ; cauda compreffa, membrana cincta ; oculis nullis* ». Josephi-Nicolai Laurenti, 1768, *Synopsis Reptilium*, p. 37 (1).

Voici sous le nom de *Proteus anguinus* la description du premier cavernicole connu. Laurenti le décrivit à partir de l'exemplaire unique qu'avait envoyé à Vienne le baron F. de Hohenwarth, seigneur d'Adelsberg. La ville d'Adelsberg s'appelait Postumia lorsqu'elle était italienne. Devenue Yougoslave, elle porte le nom de Postojna. Elle est bien connue des touristes qui visitent ses grottes, célèbres par leur immensité, et parcourues par une rivière souterraine.

A l'époque de sa description, le Protée était connu sous le nom vernaculaire « d'Olm ». Les paysans de la région d'Adelsberg en ramassaient parfois dans leurs champs inondés, après les fortes crues des rivières souterraines. Ils les portaient alors sur le marché de Trieste où ils les vendaient 2 à 3 lires aux collectionneurs.

Avant d'être inclu dans la nomenclature zoologique, ce remarquable et mystérieux représentant de l'embranchement des Vertébrés (Brehms, 1912) fut l'objet de légendes. Ne devait-il pas à l'imagination populaire d'être rattaché aux êtres fantastiques qui peuplaient les cavernes du pays ! Il faut dire qu'en ces temps, seuls quelques audacieux armés de torches osaient s'aventurer dans la nuit et le grondement des eaux. Il n'est pas étonnant que dans son étrange ouvrage, « *Mundus Subterraneus* » (1662, 1678), le Père Athanasius Kircher (S.J.) peuple les cavernes des Alpes de dragons et de démons.

La première mention de l'Olm que nous connaissions est celle qu'en donne le baron Johan Weichard von Valvasor en 1689 dans un ouvrage consacré à la « Gloire du Duché de Carniole ». Dans ce grimoire, il cite la découverte, par un braconnier, d'un « petit dragon » ayant l'aspect d'un lézard et vivant dans une source proche de Laibach (Ljubljana). Plus tard, Steinberg (1761) rapporte la présence d'un poisson de couleur blanche dans les environs du lac de Zirknitz (Cerknica).

---

(1) La petite histoire veut que Laurenti ait acheté cet ouvrage à un auteur impécunieux M. J. Winterl (Fejérváry, 1926).

Signalons aussi que Fitzinger (1850) décrivit sept espèces de Protées, citées par Hamann (1896), mais elles sont aujourd'hui invalidées. Mertens et Wermuth (1960) citent encore douze noms différents.

Après la description de Laurenti, de nombreux auteurs s'intéressent aux problèmes que pose le Protée. Est-ce une larve ou un animal parfait ? Sa reproduction est-elle ovipare ou vivipare ? La disparition des yeux est-elle due à l'obscurité des cavernes ? Déjà, Lamarck, dans sa *Philosophie Zoologique*, cite l'appareil oculaire régressé du Protée comme un exemple des effets du « non usage ». Darwin aborde aussi cette question. Des naturalistes célèbres, Cuvier (1807), De Blainville (1822), Duméril (1819, 1844), Viré (1899, 1904) marquent de l'intérêt pour le Protée. L'archiduc Jean d'Autriche, C. L. Bonaparte prince de Canino, et même des amateurs fortunés tentent l'élevage de ce Batracien.

On comprend que la curiosité des naturalistes soit excitée par cet étrange Urodèle et que plus de deux cents ouvrages lui aient été consacrés.

Le lecteur qui prendrait la peine de rechercher et de compulser ces travaux, se rendrait compte qu'à travers l'étude du Protée, se dégage surtout une image historique de la pensée scientifique des naturalistes, du XVII[e] siècle à nos jours.

Cette relative pauvreté de documents scientifiques vérifiables n'est justifiée que par la rareté du matériel et la méconnaissance qui est la nôtre des conditions de vie de cet animal. Il faut avouer que nous ignorons le lieu dans lequel les Protées se reproduisent, et que jamais, encore, les larves n'ont été capturées dans la nature.

Aussi, parmi les principales questions que l'on peut se poser au sujet du Protée, le problème de son évolution oculaire demeure à peu près entier. Pour Rochon-Duvigneaud (1943) la régression des yeux demeure mystérieuse.

En effet, les recherches sur l'appareil visuel devaient se limiter à une étude plus ou moins précise, mais forcément statique de l'œil adulte, terme d'une longue évolution. Cette étude, pour aussi intéressante qu'elle soit, ne pouvait résoudre le problème de la régression oculaire et ne pouvait trouver de prolongement que dans des hypothèses.

Si l'on veut étudier le phénomène avec précision, si on désire savoir s'il y a dégénérescence ou arrêt du développement, si enfin on se propose de rechercher le rôle de la néoténie, du milieu ou du « non usage » dans ces manifestations régressives, il est nécessaire d'analyser le mécanisme de l'évolution ontogénétique de l'œil dans ses relations avec le reste de l'organisme et aussi d'expérimenter, aux stades favorables, pour connaître les modalités de la régression oculaire, ainsi que les facteurs qui la régissent.

Ces exigences ne peuvent être satisfaites que si l'on dispose d'embryons et de jeunes animaux. Comme il est impossible, dans les conditions actuelles de nos moyens d'investigation, de les récolter dans leur milieu naturel, cette étude exige la réussite des élevages de Protées et l'obtention régulière de la reproduction de façon à fournir à l'expérimentateur un minimum de matériel.

Il faut dire que dès 1952, avant même l'achèvement du Laboratoire Souterrain, le Professeur Vandel envisageait de mettre au point un élevage de Protées dans la Grotte-laboratoire de Moulis. Plusieurs années après, en 1959, ses efforts furent pleinement couronnés de succès lorsqu'il obtint la première ponte de Protée suivie de l'éclosion de sept larves.

Le Professeur Vandel pouvait dès lors envisager que l'un de ses élèves entreprenne l'étude qui fait l'objet de ce mémoire.

I. — Présentation du matériel d'étude : le Protée.

A. — Distribution géographique.

Les lieux où l'on capture les Protées sont relativement peu nombreux (Pretner, 1962 ; Aljančič, 1966). L'aire de répartition est restreinte au Karst des Alpes Dinariques. Elle s'étend de l'Izonzo (région de Trieste) jusqu'aux confins du Monténégro. Elle comprend l'Istrie Méridionale et Orientale, la Slovénie (Carniole), la Croatie Occidentale, la Bosnie Occidentale, l'Herzégovine Occidentale et Méridionale (Pozzi, 1966 ; Canu, 1969).

La découverte de quelques Protées dans les siphons de la Grotta Parolini à Oliero près de Vicenza semble être le résultat d'une tentative d'acclimatation, effectuée en 1885, d'animaux importés d'Adelsberg (Abrami, 1965, 1966).

B. — Aperçu sur le Karst abritant les Protées.

Le « Karst », région située entre Trieste et Ljubljana a donné son nom à l'étude des phénomènes propres à la morphologie et à l'hydrogéologie superficielle et souterraine des contrées calcaires. Dans ces zones, les cours d'eau se sont enfoncés au sein des terrains calcaires. Les eaux rassemblées dans d'importants bassins, lorsqu'elles n'ont point d'autre issue, pénètrent dans le sol par des pertes ou « ponors ». Après un parcours souterrain, elles réapparaissent en surface, sous forme de résurgences. Lors des crues, elles peuvent inonder des vallées encaissées en constituant ce que les Yougoslaves nomment « polje ».

Un exemple, parmi d'autres, est celui du système hydrogéologique de Notranjsko (Carniole intérieure). De nombreux ruisseaux prennent leur source sur les flancs adriatiques des monts entourant le Javornik (1268 m) et le Nanos (1261 m). Leurs eaux sont vite absorbées par les cavités du sol (ponors), puis ressortent plus bas en formant les sources de la Piuka. Cette rivière, à laquelle s'unissent d'autres affluents, traverse Postojna avant de s'engouffrer sous terre dans le vaste complexe de grottes creusées dans le massif de Sovič. Ce sont les grottes Postojnska jama, Otočka jama, Magdalena jama, Crna jama et Piuka jama (Pretner, 1968). La longueur totale de ces cavités atteint plus de vingt kilomètres (Serko et Michler, 1958).

Par ailleurs, dans le massif dominé par le Snežnik (1796 m), des ruisseaux se perdent à plusieurs reprises avant de réapparaître sous la forme de sources vauclusiennes dans la vallée de Lož. Les eaux de cette vallée, inondée chaque année, se perdent à nouveau dans la caverne Golobina pour réapparaître dans un grand lac temporaire : le polje de Cerknica. La succession de pertes, siphons et résurgences ne s'arrête pas là, car les eaux du lac de Cerknica s'engloutissent dans une grotte de plusieurs kilomètres de longueur pour réapparaître, pour un parcours de un kilomètre et demi, dans le parc naturel de Rakov Skocjan véritable et gigantesque musée karstique. La rivière prend alors le nom de Rak. Elle traverse encore de nombreuses grottes et ne ressort qu'à l'intérieur de l'immense caverne de Planinska jama, où elle rejoint le cours souterrain de la Piuka.

L'Unica, rivière issue de la grotte et devenue plus calme, serpente dans le Planinsko polje pour s'enfoncer et accomplir un nouveau parcours souterrain de dix kilomètres, sous un plateau calcaire où s'ouvrent des dolines et des gouffres. Elle donne finalement naissance aux dix-neuf sources de la Ljubljanica, affluent de la Save (Habič, 1962). Le débit moyen de ces sources est de 52,2 m^3/s, avec des crues dont l'ampleur est considérable, en automne et au printemps.

C. — Données sur l'écologie et l'éthologie du Protée.

L'aquifère karstique qui sert de refuge aux Protées est difficilement accessible. Les puits, les galeries de mines recoupant une poche d'eau, les résurgences ou encore les grottes dont le complexe hydrographique souterrain communique avec l'extérieur, permettent d'apercevoir parfois quelques Protées.

La température de l'eau où vivent les Protées, qui varie suivant les grottes et les saisons, est comprise entre 4°C et 11,5°C (Habe, 1965).

Les paramètres hydrochimiques relevés dans ces grottes sont résumés ci-dessous à partir des chiffres de Habe (1965) et Aljančič (1969), ainsi qu'à partir de nos mesures.

pH compris entre 7,4 et 8,7 ; Oxygène dissous : 7,5 à 12 mg/litre.
Dureté totale : 18 à 25°F ; Dureté carbonatée : 17 à 22°F.
Dureté calcique : 13 à 23°F ; Dureté magnésienne : 1,5 à 9°F.
Sio_2 = 1,7 à 5 mg/litre ; Cl^- = 2,3 à 25 mg/litre.
No_3^- = 0,18 à 12 mg/litre ; So_4^{--} = 1,2 à 36 mg/litre.

Le Protée vit donc dans des eaux fraîches et aérées. Les variations climatiques externes se répercutent de façon atténuée sur le biotope ; ainsi, la vie du Protée paraît liée aux changements saisonniers (Gostejeva, 1949). Un séjour passager à 0°C ou à 28°C ne provoque pas de grand dommage chez l'animal adulte (Briegleb, 1962). Bien qu'adapté depuis fort longtemps à l'obscurité (depuis le Pliocène, d'après Hadži, 1955), il supporte parfaitement la lumière et, dans ces conditions, acquiert une pigmentation foncée. Quand l'eau

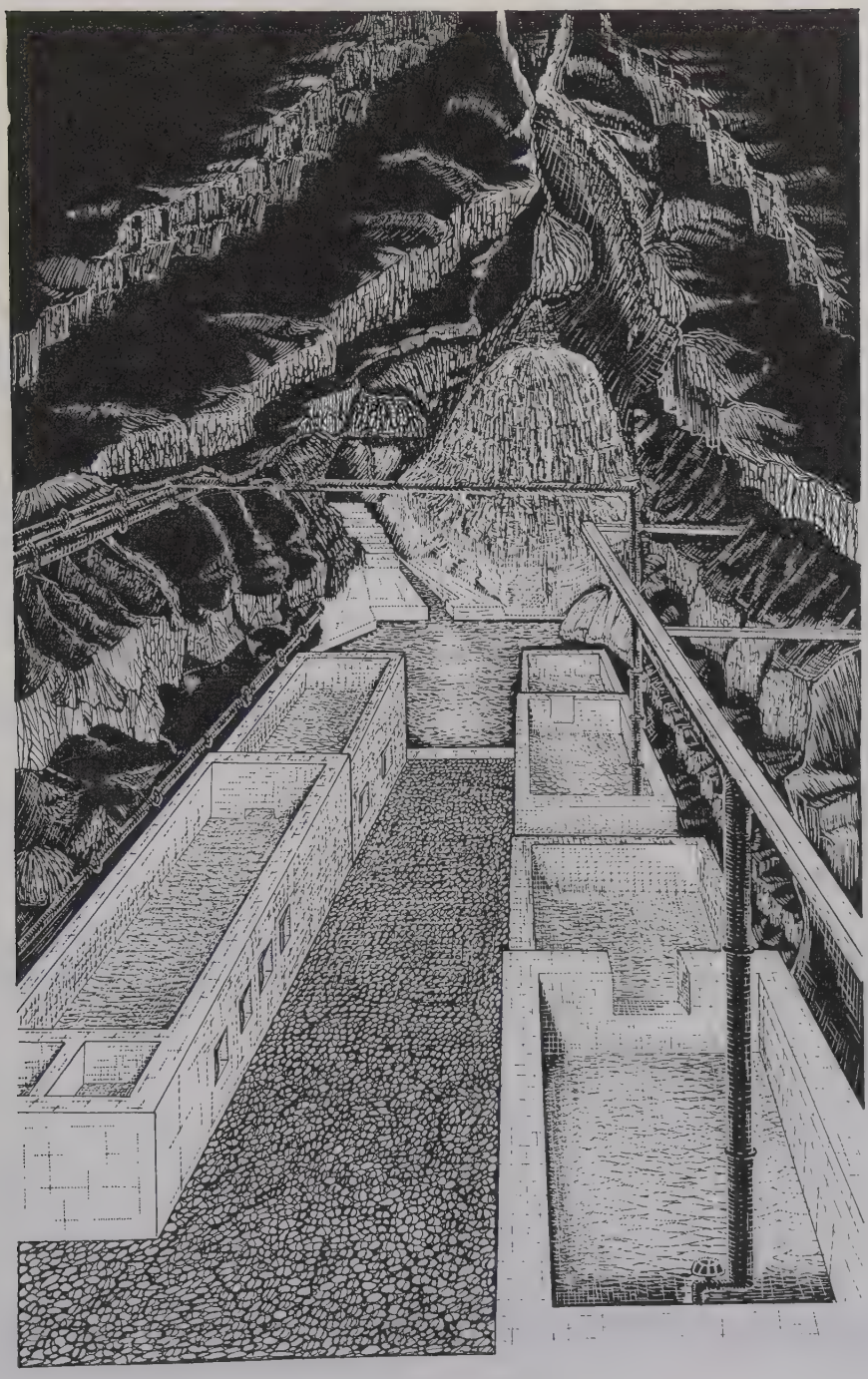


Fig. 1. — Grotte - laboratoire.
Vue des bassins à Protées, du lac artificiel et du système de pompage.
(dessin R. ROUCH).

dans laquelle on les élève est peu aérée ou trop chaude, les Protées viennent respirer à la surface (Brehms, 1878 ; Briegleb, 1962). Mais ce comportement est anormal.

Dans les rivières souterraines où l'on chasse les Protées, la présence d'animaux reproducteurs est exceptionnelle. C'est un fait bien connu des chasseurs de Protées. Briegleb (1961, 1962, 1963) fait remarquer que le biotope du Protée n'est pas uniquement le lieu où on le capture. Les prospecteurs de grottes n'ont pas encore reconnu le biotope dans lequel les œufs sont pondus. En fait, nous ne connaissons que les petites plages argileuses où les Protées, se glissant entre les blocs tombés de la voûte et des parois de la grotte, viennent se reposer ou chasser. En ces lieux, le courant est moins violent ; une petite faune, en particulier des *Tithanetes,* est attirée à la limite de l'eau par la mince bordure de matière organique qui se dépose à cet endroit.

La nourriture des Protées est relativement abondante, elle comprend des Crustacés cavernicoles, *Asellus, Niphargus, Troglocaris,* et également les apports extérieurs drainés à partir des lacs ou des poljes.

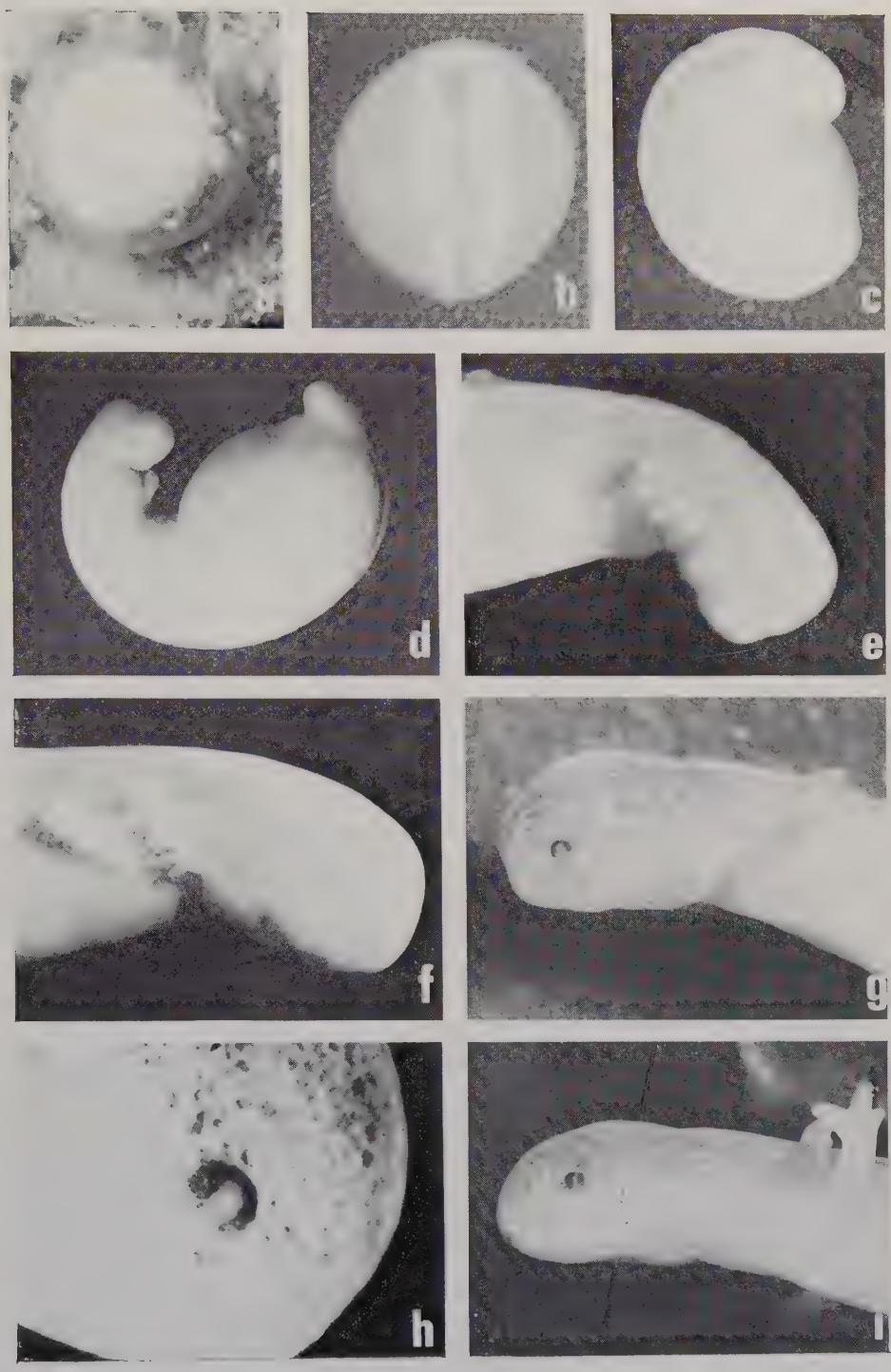
La sensibilité aux vibrations, l'odorat et la mémoire des lieux sont des éléments importants du comportement des Protées. Lorsqu'ils sont éclairés, après un moment d'indécision, les animaux gagnent les profondeurs de la rivière, en se révélant bons nageurs. Ils peuvent vivre en eau profonde et ont été observés à 14 mètres au-dessous de la surface. Ils peuvent aussi quitter l'élément liquide pour ramper sur un sol humide et parcourir ainsi plusieurs centaines de mètres (Briegleb, 1962 ; Vandel, 1966).

Briegleb et Schwartzkopff (1961) ont suggéré l'idée d'une migration des animaux liée à la maturité sexuelle. Pour eux, les individus aptes à la reproduction s'isolent de leurs congénères. Pour Aljančič

PLANCHE I.

Toutes les figures de cette planche sont des macrophotographies.

a. — Œuf de Protée de 4 à 5 mm de diamètre.
b. — Neurula de 6 à 7 mm de diamètre.
c. — Terme de la neurulation. La tête se modèle.
d. — Embryon de 9 à 10 mm, au stade du bourgeon caudal.
e. — Embryon de 11 à 13 mm, au stade de l'ébauche du membre antérieur.
f. — Embryon de 15 à 17 mm, au stade où le membre antérieur est cylindrique.
g. — Embryon de 18 à 19 mm de longueur, au stade où le membre antérieur possède deux doigts.
h. — Au moment de l'éclosion du Protée, vue externe de l'œil. Le globe oculaire pigmenté et le cristallin sont vus par transparence, à travers les tissus de la cornée dermoïde. On distingue les limites pupillaires du repli de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmenté (G × 40).
i. — Larve de 20 à 22 mm de longueur au stade de l'ébauche du membre postérieur et du troisième doigt au membre antérieur.


a
b
c
d
e
f
g
h
i

(1969), la population que nous observons dans les grottes ne serait composée que d'individus sub-adultes chassés des territoires de ponte qui seraient représentés par le « réseau de fentes ». En élevage, les femelles conservent un comportement de protection, restent auprès de leurs œufs et chassent les autres Protées. Nous partageons le point de vue de Briegleb quand il avance que les œufs doivent, pendant plusieurs mois, être à l'abri des crues pour que les embryons puissent se développer. Lorsque les œufs sont recouverts de particules argileuses leurs chances de survie diminuent. Ces chances deviennent plus grandes lorsqu'ils vivent dans une eau claire et oxygénée. Il convient de remarquer que les toutes jeunes larves ne sauraient résister à un courant un peu violent. Enfin, le thigmotropisme et le rhéotropisme positif très prononcés de ces animaux sont aussi des arguments pour situer le biotope de reproduction du Protée dans les eaux calmes et oxygénées des systèmes annexes des grandes rivières souterraines.

D. — L'élevage, la reproduction, le développement et la croissance du Protée.

1. *Conditions d'élevage.*

Dans la partie aménagée de la Grotte-laboratoire, de grands bassins de ciment abritent les Protées. Le nombre de ces bassins a augmenté (jusqu'à 12) en proportion du nombre des pensionnaires. Le fond des bassins est incliné, ce qui permet l'aménagement de cascatelles. Des plages argileuses et des pierres offrent aux Protées des biotopes variés. Les animaux s'enfouissent à la limite du fond d'argile et des blocs de dolomie. Les Protées demeurent longuement coincés entre les pierres où ils sont retenus par un stéréotropisme marqué. Des regards vitrés permettent d'observer les individus en élevage. Des toiles de matière plastique noire placées au-dessus des bacs maintiennent l'obscurité nécessaire à la tranquillité des Protées.

L'eau des bassins est renouvelée de façon à créer un léger courant d'eau, et à imiter le plus possible les conditions de vie qu'offrent aux Protées les rivières souterraines. La température de l'eau est comprise entre 11°C (hiver) et 12°C (été). L'oxygénation est portée à 9-10 mg d'oxygène par litre au moyen de gicleurs qui brassent air et eau. L'approvisionnement se fait à partir d'une source se trouvant dans la grotte elle-même ; le débit est de 40-50 litres/heure en été et de 450 à 4500 litres/heure pendant l'hiver. Un petit barrage et un lac artificiel de 50 000 litres servent de réserve. Des pompes élèvent l'eau dans des châteaux d'eau logés dans les galeries supérieures de la grotte. Cette eau est répartie dans les divers aquariums et bassins à l'aide de canalisations. La consommation totale étant de 7000 litres/heure dont 3600 pour l'élevage de Protées, l'eau est recyclée, surtout en période estivale. Un captage nouveau effectué sur la résurgence du ruisseau souterrain, fournit actuellement 10 000

litres/heure. Des travaux en cours permettront prochainement l'installation d'une alimentation en circuit ouvert.

Les Protées adultes sont essentiellement nourris de larves de chironomes et de gammares. Les jeunes, après épuisement des réserves vitellines, emplissent leur tube digestif de particules organiques et de la microfaune contenue dans la vase de source et l'argile de grotte.

2. *Reproduction.*

Les Protées reproducteurs proviennent d'importations successives. Les plus anciennes remontent à 1952, époque à laquelle Monsieur Coiffait rapportait les premiers exemplaires.

Une période de trois à quatre années est nécessaire pour que les animaux s'accoutument à leur captivité et présentent les premiers indices de maturité sexuelle.

Les premières pontes ont été observées dès 1955 ; cependant les œufs ne se sont pas développés. En août 1959, 37 œufs sont déposés sous une pierre (Vandel et Bouillon, 1959) ; sept individus issus de cette ponte éclosent et permettent de suivre la croissance des Protées jusqu'à l'état adulte (Vandel et Durand, 1970). C'est à partir de 1960 que les pontes deviennent régulières. Leur nombre est resté pendant longtemps de une par an, pour passer à deux, puis s'accroît en 1970, année pendant laquelle cinq pontes furent déposées dans les bacs d'élevage. Il convient d'ajouter que le nombre de Protées parvenus à l'état adulte augmente, ainsi que le nombre d'embryons franchissant le stade de l'éclosion.

De 1959 à 1970, nous avons recensé 18 pontes suivies d'éclosions. La moyenne des œufs fécondés est de 27,5 et leur nombre total de 496. La moyenne des animaux parvenus à l'état larvaire est de 9,1 et leur nombre total s'élève à 164. Ainsi, un œuf sur trois donne naissance à une larve.

En 1970, l'élevage en expansion comprend une centaine d'animaux adultes, sub-adultes et jeunes. Nous comptons dans ce nombre une quarantaine d'individus de grande taille, femelles ovigères et mâles reproducteurs.

a. Avant la ponte.

On peut suivre l'évolution des œufs, visibles par transparence à travers la peau de l'abdomen des femelles ; cette évolution s'étend sur plusieurs mois. Les œufs sont rassemblés en grappes de 20 à 30 dans chaque oviducte. Les jeunes femelles ovigères mesurent 21 cm de longueur ; le plus souvent leur taille est de 22 à 25 cm et leur diamètre abdominal est voisin de 1,5 cm. Elles présentent un aspect boudiné. Leur poids est compris entre 17 et 30 grammes. Le déroulement de l'ovogenèse requiert deux années au moins à la température de 12°C.

La durée de la maturation des produits sexuels mâle demeure inconnue, mais nous savons que la spermatogenèse et la spermiogenèse se déroulent suivant les modalités habituelles. Dans l'épithé-

lium séminal on observe spermatogonies, spermatocytes, spermatides et spermatozoïdes. Les spermatozoïdes sont de type filiforme ; leur tête chromatique, la pièce intermédiaire et le flagelle sont très allongés. Leur taille dépasse 300 μ à 400 μ.

La parade nuptiale a été décrite par Briegleb (1962). D'après Coiffait et Bouillon (Vandel, Durand, Bouillon, 1964), l'attitude la plus remarquable serait celle du couple où les animaux enroulés, l'un autour de l'autre, à la façon d'un caducée, se présentent en tête-bêche.

Le spermatophore a été décrit par Briegleb (1961). Nous avons souvent pu l'examiner, alors qu'il était collé sur les parois du bassin ou sur une pierre. Il demeure en place de quelques heures à deux à trois jours, jusqu'à ce qu'une femelle vienne le prendre. La poche spermatique blanche de 3 × 3 mm s'insère au sommet d'un pédoncule gélatineux transparent et conique. La hauteur totale du spermatophore est de 8 mm. Le dessin de Briegleb est peu conforme à la réalité car du spermatophore ne sortent pas de filaments tels qu'il les figure ; par ailleurs, le pédoncule est homogène et non point formé de globules juxtaposés.

La fécondation est donc comparable à celle des Amphibiens Urodèles aquatiques, chez lesquels le mâle dépose un spermatophore que la femelle saisit pour l'introduire dans son cloaque. La fécondation a lieu lors du passage des œufs dans le cloaque au cours d'une ponte très échelonnée dans le temps.

b. La ponte.

La controverse entre les partisans de la reproduction vivipare du Protée (Nusbaum, 1907 et Kammerer, 1912) et ceux partisans de l'oviparie (Schulze, 1876 ; Chauvin, 1882 ; Zeller, 1888-1889) semble n'avoir plus d'objet aujourd'hui (Vandel et Bouillon, 1959).

Dans la Grotte-laboratoire l'époque de la ponte se situe entre août et avril. La période la plus favorable semble correspondre à celle où les pluies hivernales et la fonte des neiges entraînent un abondant renouvellement de l'eau.

Les œufs sont pondus un à un sous une grande pierre ou sur les parois du bac d'élevage. Le dépôt des œufs peut s'étaler sur plusieurs jours. Le nombre d'œufs pondus en un jour atteint son maximum vers le milieu de la période de ponte. Celle-ci peut durer trois à quatre semaines. La ponte est toujours déposée au même endroit. La femelle ne quitte guère cet emplacement, car elle demeure lovée à proximité de ses œufs jusqu'à leur éclosion. Elle reste même à proximité des gangues vides pendant quelque temps. Ce comportement est essentiellement protecteur car la femelle chasse activement les Protées rôdant autour de la ponte.

L'œuf est blanc et sphérique ; il est très gros car il renferme d'importantes réserves vitellines. Son diamètre est de 4 à 5 mm ; il atteindra 8 à 9 mm après quelques heures lorsque la gangue mucilagineuse se sera imbibée d'eau (figure a, planche I). L'œuf est collé

sous la pierre par la couche externe de la gangue qui est transparente, elle laisse voir le chorion et la membrane vitelline.

Ainsi qu'il a été dit plus haut, le tiers des œufs parvient jusqu'au stade de l'éclosion. Il s'agit là d'un chiffre moyen, car le sort des pontes varie suivant le déroulement de la fécondation, la disposition des œufs dans le bassin ou encore la nature de l'eau. Les œufs ne survivent que si les particules argileuses en suspension dans l'eau ne se rassemblent pas pour constituer une enveloppe trop épaisse autour de l'enveloppe mucilagineuse. Un courant d'eau trop violent qui détache les œufs mal fixés, ou encore un éclairement trop intense, peuvent aussi compromettre leur développement.

Il est préférable d'enlever, quelque temps après la ponte, les œufs non fécondés ou lésés lorsqu'ils prennent une couleur blanc laiteux, car ils sont alors attaqués par des *Saprolegniales* et leur présence est susceptible d'entraîner la contamination des œufs voisins.

Quand les œufs sont pondus sous une pierre, ce qui correspond à un comportement normal, ils se recouvrent relativement peu de particules argileuses ; dans ces conditions ils sont laissés en place. La seule précaution qu'il convient de prendre avant l'éclosion est de disposer un filet de façon à ne point perdre les « nouveau-nés » qui pourraient, autrement, être entraînés dans les vidanges des bassins.

Parfois, les œufs mal protégés se recouvrent rapidement d'argile. Dans ce cas, afin d'éviter qu'ils ne moisissent, ils sont détachés de leur support à l'aide d'un scalpel et de pipettes coudées, et transportés dans des entonnoirs cylindro-coniques dont le fond est constitué par une plaque poreuse en verre fritté. Ces entonnoirs sont immergés dans un aquarium recevant de l'eau filtrée. A leur base est raccordé le tube d'un compresseur d'air, qui assure une vigoureuse aération. Un petit entonnoir retourné évite que les œufs ne s'échappent. Ce procédé a permis de mener jusqu'à l'éclosion un grand nombre d'embryons, qui sans ces précautions auraient péri.

PLANCHE II.

a. — Macrophotographie. Larve de 16 à 24 mm de longueur. La tête devient trapézoïdale.

b. — Macrophotographie. Larve de 27 à 30 mm de longueur. Le membre postérieur est en forme de palette.

c. — Macrophotographie. Jeune animal de 34 à 40 mm de longueur. La tête est pourvue d'un œil visible sous la forme d'un point noir.

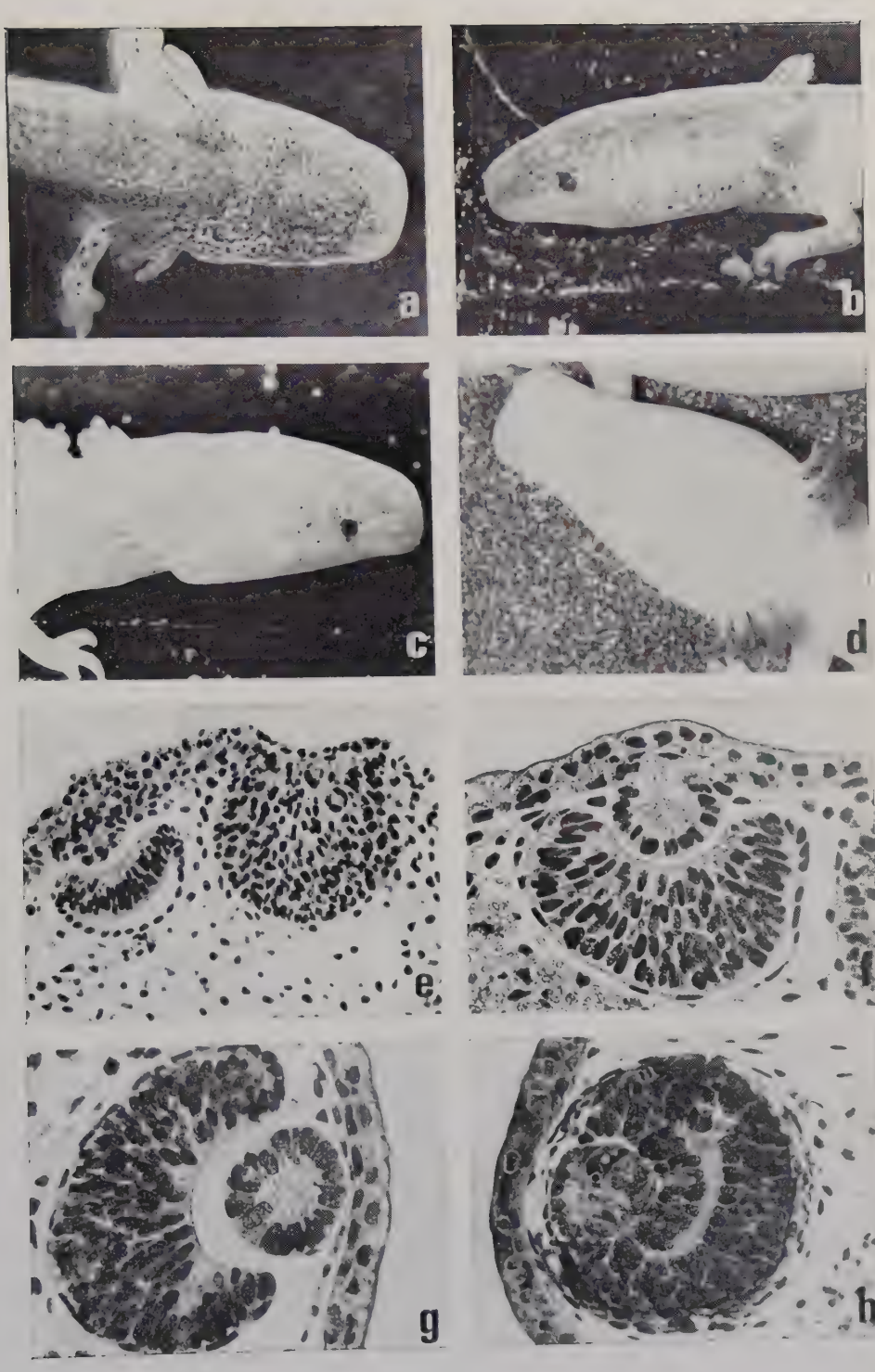
d. — Macrophotographie. Animal adulte. L'œil n'est plus apparent.

e. — Microphotographie. Ebauche oculaire et ébauche olfactive au stade embryonnaire du bourgeon caudal.

f. — Microphotographie de l'œil au moment où le cristallin s'individualise à partir de l'ectoderme basilaire. Stade embryonnaire où le bourgeon du membre antérieur est conique.

g. — Œil du Protée au stade embryonnaire où le bourgeon du membre antérieur est cylindrique.

h. — Œil du Protée au stade de l'éclosion et du bourgeon du membre postérieur conique.


a
b
c
d
e
f
g
h

Taille moyenne en millimètres	Temps moyen en jours à 11° 6	Figures correspondantes	Observations
			Développement embryonnaire.
4-5	0-15	fig. a. Pl. I	Segmentation totale et inégale de l'œuf — Blastula.
5-6	15-30		Gastrulation — Blastopore et bouchon vitellin.
6-7	30-45	fig. b. Pl. I	Neurulation — Formation de la plaque neurale, puis rapprochement et soudure des bourrelets médullaires.
7-8	45-50	fig. c. Pl. I	Terme de la neurulation — Les bourrelets neuraux se soudent — Les sommites sont visibles — La tête se modèle.
8-9	50-55		Apparition du bourgeon caudal et de la vésicule optique.
9-10	55-60	fig. d. Pl. I	Embryon recourbé en demi-cercle — Extension de la tête dont l'angle avec le corps est de 90° — Ebauche du pronéphros et bourgeons branchiaux.
10-11	60-70		Le corps s'étire — L'angle de la tête et du tronc = 70° — Creusement d'une « dépression pupillaire » — Différenciation de la région cardiaque — Epaisseur/longueur = 1/3,8 — Allongement du bourgeon caudal : queue/corps = 1/11.
11-13	70-80	fig. e. Pl. I	Ebauche du membre antérieur — Les branchies externes se développent — Différenciation de la nageoire dorso-caudale impaire — Ligne latérale.
13-15	80-90		Membre antérieur conique — L'angle de la tête et du tronc = 60° — La queue est dans l'axe du corps, queue/corps = 1/8 — Epaisseur/longueur = 1/4,5 — Les enveloppes de l'œuf s'amincissent — L'embryon peut se retourner dans l'œuf.
15-17	90-100	fig. f. Pl. I	Membre antérieur cylindrique — Les mélanophores apparaissent dans les régions céphaliques et dorsales — L'angle de la tête et du corps = 40° — Queue/corps = 1/6 — Battements cardiaques et circulation sanguine dans la région antérieure du corps.

Taille moyenne en millimètres	Temps moyen en jours à 11° 6	Figures correspondantes	Observations
17-18	100-110		Membre antérieur en palette — Début de l'apparition du pigment oculaire en demi-cercle — Extension des mélanophores sur la nageoire caudale et les flancs — Ramifications secondaires des branchies — Angle de la tête et du corps = 20° — Queue/corps = 1/4 — Circulation sanguine établie dans les régions postérieures et ventrales.
18-19	110-115	fig. g. Pl. I	Deux doigts au membre antérieur — Pigment oculaire bien visible car la transparence des téguments au-dessus de l'œil est maximale — La courbure de la tête disparaît — Irrigation vitelline — Queue/corps = 1/3,6.
			Eclosion.
19-24	110-130		Les enveloppes de l'œuf se distendent et s'amincissent — Après plusieurs tentatives l'embryon réussit à les percer, puis à sortir — Les jeunes ont des mouvements de nage de courte durée, puis reposent longuement sur le flanc.
			Phase larvaire du développement.
20-21	0-8	fig. i. Pl. I	Bourgeon du membre postérieur — Branchies ramifiées, tête encore courte et comprimée, bouche non percée — Importantes réserves vitellines.
21-22	8-16		Articulation du coude et troisième doigt au membre antérieur — L'animal se soulève à 45° — Phototactisme négatif — Queue/corps = 1/3,2.
22-23	16-24	fig. a. Pl. II	La tête devient trapézoïdale — La bouche est percée et renferme des formations dentaires — L'œil est noir et circulaire ; au milieu apparaît la tache claire du cristallin.
23-25	24-35		Le membre postérieur est conique — Le vitellus se résorbe — Queue/corps demeure égal à 1/3,2 — Epaisseur/longueur = 1/5,9 — Les larves sont actives.
25-27	35-50		Le membre postérieur est cylindrique — Les branchies sont pectinées — Le museau s'allonge et s'aplatit.

Taille moyenne en millimètres	Temps moyen en jours à 11° 6	Figures correspondantes	Observations
27-30	50-70	fig. b. Pl. II	Le membre postérieur est en forme de palette — La place de l'insertion de la nageoire impaire sur le dos recule — Le réflexe de marche apparaît — Epaisseur/longueur = 1/7,8.
30-33	70-90		Deux doigts au membre postérieur — Le vitellus est résorbé — Epaisseur/longueur = 1/9,8.
33-36	90-110		L'articulation du membre postérieur est fonctionnelle — Prise de nourriture — Epaisseur/longueur = 1/11,5.
34-40	110-120	fig. c. Pl. II	Début de la phase juvénile — Epaisseur/longueur = 1/12 — Allongement du corps — La tête est trapézoïdale, aplatie dorso-ventralement et pourvue d'un œil bien visible.

3. *Le développement embryonnaire et larvaire.*

Les principales étapes du développement sont consignées dans le tableau des pages 521, 522 et 523.

4. *Données sur la croissance.*

Le passage de la phase larvaire à la phase juvénile du développement est caractérisé par la résorption du vitellus, la prise de nourriture et la vie active que mène l'animal.

Il n'y a pas de métamorphose apparente, les branchies externes persistent ainsi que la nageoire caudale impaire et l'organe de la ligne latérale.

La pigmentation s'atténue progressivement jusqu'à l'âge de dix-huit mois. L'œil est visible pendant plus longtemps encore. Il est visible chez des animaux âgés de deux à trois ans et, parfois même, chez des sub-adultes et chez les individus maigres.

La croissance a été suivie à la température de 11°6 ± 0,4°C chez un grand nombre d'individus jusqu'à l'âge de deux ans. Pour la suite, nous disposons des mensurations effectuées sur sept exemplaires éclos en 1959 et maintenus en élevage jusqu'à l'âge de 12 ans (Vandel et Durand, 1970). Parmi ces animaux, les plus grands atteignent la phase adulte, en particulier une femelle de 21 cm de longueur, pesant 17 grammes qui est parvenue à l'état ovigère.

Le schéma ci-dessous (figure n° 2) montre que la croissance est relativement rapide après l'éclosion ; elle devient extrêmement lente chez le jeune et l'animal sub-adulte. Le développement présente des variations individuelles considérables.

II. — Historique des recherches sur l'œil et la vision du Protée.

Nous limiterons ce bref exposé aux travaux qui intéressent l'appareil oculaire.

Suivant l'époque pendant laquelle elles se sont déroulées, les recherches se répartissent en une période purement descriptive, une période de descriptions anatomiques puis histologiques en relation avec les progrès et la diffusion de la microscopie, enfin une période expérimentale.

La période descriptive commence avec la description systématique de Laurenti (1768), à l'occasion de laquelle il conclut à l'absence d'yeux. Cette affirmation est reprise par Scopoli (1772), Hermann (1793) et Schneider (1799). Le baron Zoïs, cité par Schreibers (1801) ne trouve aucune trace d'yeux même avec l'aide d'une forte loupe. Schreibers inaugure la période des descriptions anatomiques en étudiant les trois Protées dont il pouvait disposer. En parlant des yeux, il dit qu'ils sont noirs et très petits. Dans une très belle monographie, Configliachi et Rusconi (1819) confirment la présence d'yeux, mais pour eux l'œil du Protée ne possède ni muscle, ni nerf optique. Par contre, en 1840 Delle Chiaie figure un très court nerf optique reliant l'œil au nerf trijumeau.

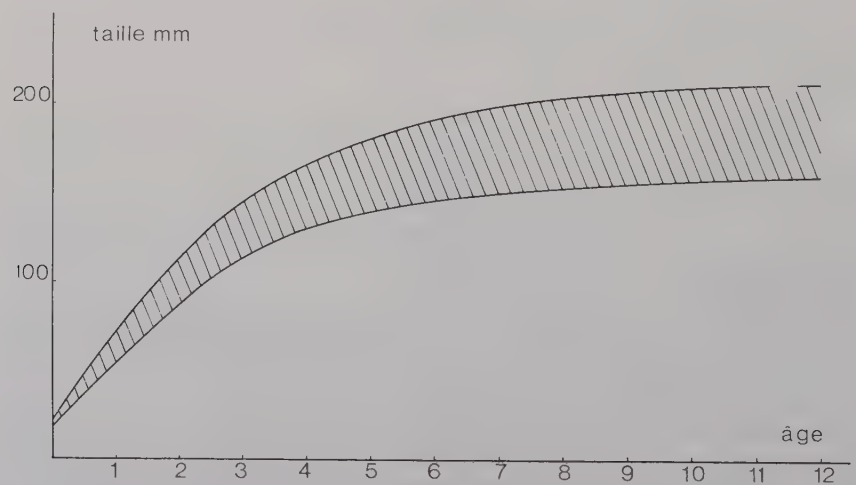


Fig. 2. — Représentation graphique de la croissance du Protée, de l'éclosion à l'âge de 12 ans.

Leydig (1857) et Desfosses (1882) mentionnent l'existence de plaquettes cartilagineuses de type larvaire dans la sclérotique. Pour Desfosses, l'œil du Protée ne peut être comparé à celui d'aucun autre Vertébré. Ce n'est pas l'opinion des histologistes qui font le plus souvent appel à un arrêt du développement pour rendre compte de

la structure embryonnaire de l'œil. Von Chauvin (1882, 1883) constate la sensibilité du Protée à la lumière et Joseph (1892) pense que l'œil est capable d'orienter l'animal. Semper (1880), Hess (1889) et Kohl (1891, 1893) suggèrent que l'œil est partiellement fonctionnel ; ils en donnent une description détaillée. Wiedersheim (1890) et Schlampp (1891, 1892) figurent l'œil de l'une des larves obtenues par Zeller (1889).

Hirsch-Tabor (1908) et Kreht (1931) affirment l'absence du tractus optique et des centres nerveux visuels. Cette opinion semble controuvée puisque Benedetti (1922) soutient l'existence de centres nerveux visuels.

Pour Schreiber (1935) l'œil n'est pas un organe arrêté dans son développement, il serait atrophié mais non embryonnaire. Hawes (1946) admet au contraire, et à nouveau, que la réduction de l'œil du Protée n'est nullement liée à la vie cavernicole, mais serait la conséquence d'un état néoténique qui favoriserait la conservation de structures larvaires. Cette opinion n'est pas partagée par le dernier auteur qui aborde le problème : Gostejeva (1949) après examen d'animaux adultes conclut à l'influence des conditions externes sur le développement oculaire de l'animal.

Les expériences sur la vision et sur l'œil du Protée sont peu nombreuses ; ce sont celles de Dubois (1890) reprises par Hawes (1946). Ces auteurs tentent d'éprouver l'influence — exercée par l'intermédiaire de l'œil — du facteur lumineux sur le comportement du Protée. Par ailleurs, la thèse néo-lamarkienne du « non usage » semblait confirmée par l'extraordinaire expérience de Kammerer (1912). Kammerer, en maintenant des animaux à la lumière, obtenait un œil de grande taille et bien constitué. Enfin, Terni (1935) à la suite de transplantations d'yeux de Protée sur de jeunes Axolotls ne constate aucune modification consécutive à cette opération.

Nous connaissons aujourd'hui, après deux siècles de recherches, d'une façon relativement satisfaisante l'anatomie de l'œil du Protée. Nous savons aussi que celui-ci est sensible à la lumière. Il n'en reste pas moins que les modalités précises du développement de l'œil ne sont pas connues et que le problème de son involution demeure entier. De l'ensemble des travaux précédents se dégagent deux questions qui sont également des hypothèses de travail : la dégénérescence de l'œil est-elle la conséquence de l'adaptation au milieu souterrain obscur, ou bien l'atrophie oculaire est-elle liée à un état larvaire « néoténique » ?

PREMIÈRE PARTIE.

LE DÉVELOPPEMENT DES ORGANES DES SENS.

Chapitre I.

ORGANOGENÈSE DE L'ŒIL.

I. — Introduction.

En dépit des nombreuses hypothèses qui ont été proposées, et malgré les publications de Wiedersheim (1890) et de Schlampp (1892) qui étudièrent un petit nombre de larves assez mal conservées (1) obtenues par Zeller (1888), le développement des yeux du Protée demeure pratiquement inconnu.

Dans ce premier chapitre, nous nous proposons de suivre les étapes caractéristiques du développement (à 12°C) de l'œil du Protée, durant les phases embryonnaires et larvaires.

Les premiers stades du développement du Protée ne présentent aucun caractère particulier, si ce n'est la longue durée de la segmentation. La gastrulation se déroule entre le 15e et le 30e jour. La période de neurulation s'étend jusqu'au 55e jour environ.

Avant la formation de la plaque neurale, la gastrula est de type classique. La cavité archentérique s'ouvre à l'extérieur par une fente blastoporale. La masse endoblastique ventrale est très riche en vitellus. Le territoire dorsal cordo-mésodermique est recouvert par un ectoblaste en voie de différenciation. Les cellules sont hautes et renferment des grains de pigment.

Chez le Protée, comme chez tous les Vertébrés, on peut fixer l'apparition de l'ébauche présomptive des centres oculaires à l'épo-

(1) Wiedersheim le dit, lui-même, dans son introduction.

que où l'ectoblaste se différencie en un épiblaste et en un neuroblaste sous la première influence inductrice du territoire cordo-mésoblastique. La première ébauche des centres oculaires apparaît avant la fermeture de la plaque médullaire de la neurula.

II. — Développement.

1. Premiers stades de l'ébauche oculaire.

L'embryon, âgé de 30 à 45 jours, est au stade neurula (1, figure n° 3).

La différenciation de l'épiblaste et du neuroblaste se manifeste pleinement lorsque, vers le 40e jour, les bourrelets médullaires commencent à se souder dans la région dorsale moyenne.

La différenciation de l'épiblaste procède de la condensation en surface du matériel embryonnaire. Au sein de petites plaquettes vitellines, quelques noyaux et des membranes cellulaires s'individualisent. Le neuroblaste est plus épais ; il renferme les mêmes organites et des traînées de minuscules grains de pigment noir.

La masse neuroblastique est très condensée dans la région antérieure de la plaque neurale. Cette plaque se creuse en gouttière sous l'influence inductrice primaire archencéphalique. L'aire visuelle présomptive comprend une partie des crêtes neurales et aussi une portion du plancher de la gouttière médullaire. La gouttière médullaire, au fond très plat, fournira le matériel destiné à la formation du *chiasma* des nerfs optiques. Elle comporte plusieurs assises de noyaux.

Les replis concaves de la gouttière médullaire et les bosselures des crêtes neurales, sont occupés par l'apex clair de nombreuses cellules hautes et coniques. Ces cellules présentent une disposition rayonnante.

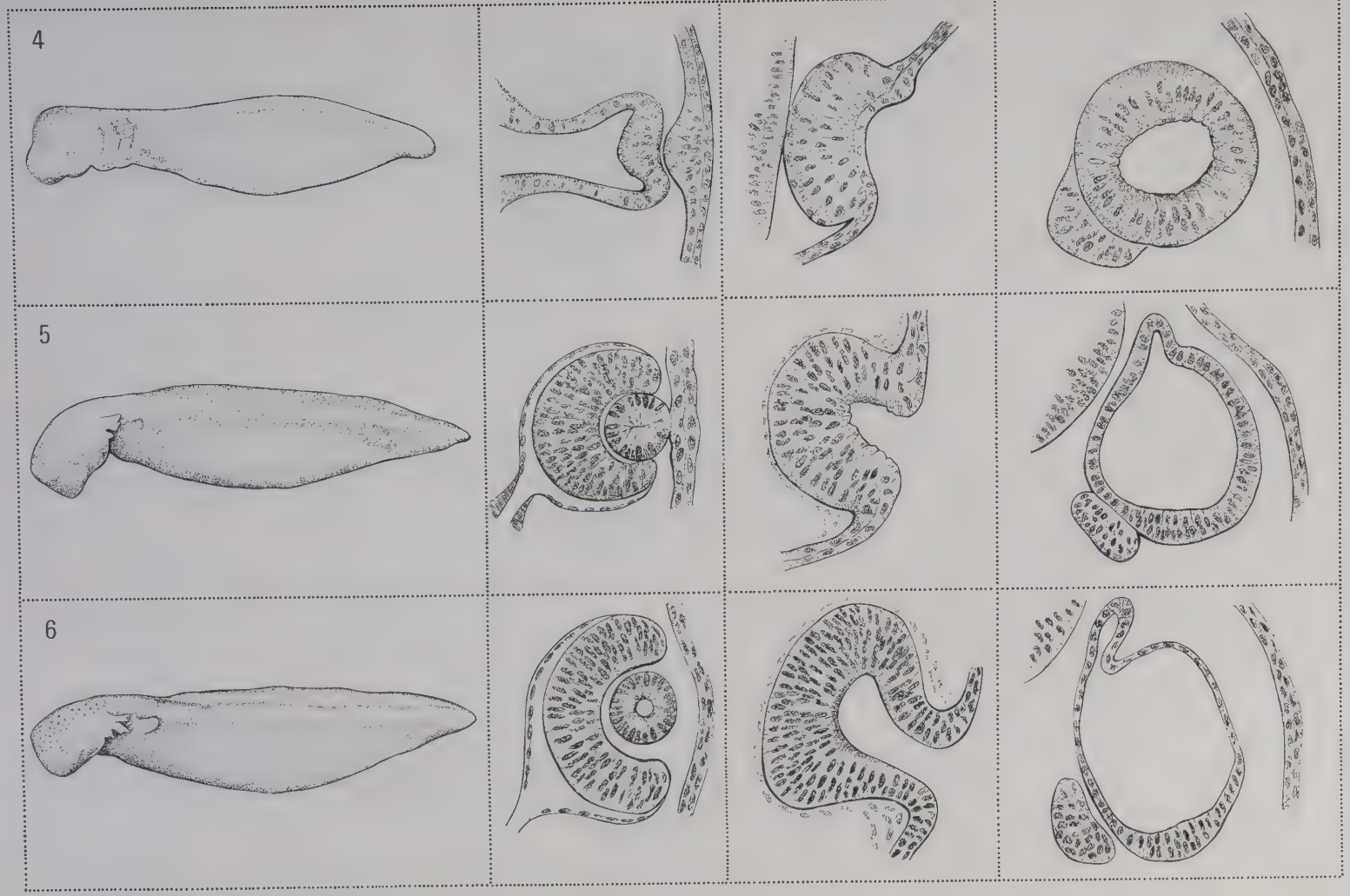
2. Evagination de la vésicule optique primaire.

Entre 45 et 55 jours (8 à 9 mm environ), à la fin de la neurulation l'embryon conserve une forme globuleuse (2, figure n° 3). La tête s'individualise et se modèle. La région des ébauches optiques est reconnaissable.

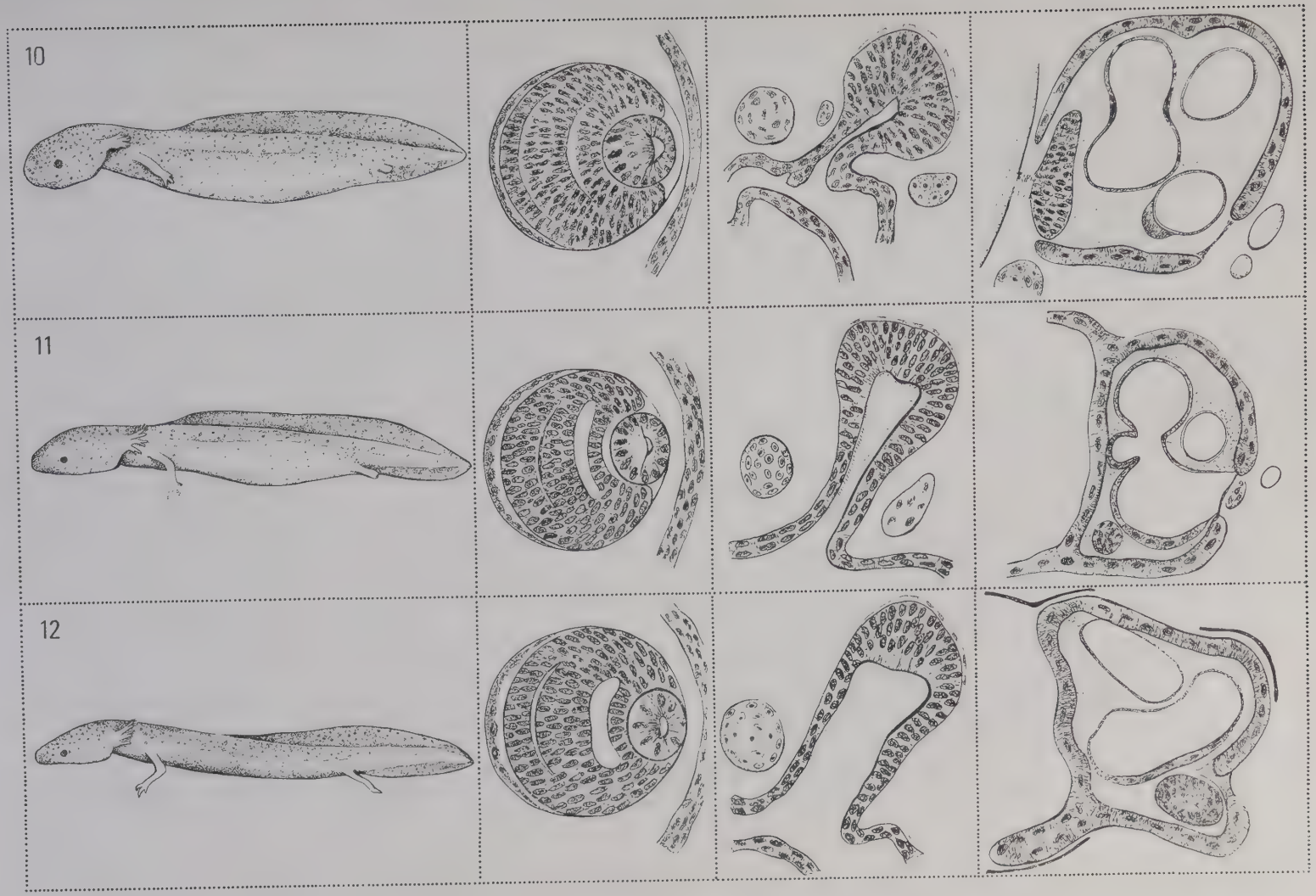
A ce stade, la gouttière nerveuse s'est refermée et la vésicule optique primaire s'évagine à partir de la région antérieure prosencéphalique du tube neural. Au-dessus de la cavité archentérique, le tube médullaire est formé de tissus plus compacts mais encore faiblement individualisés. Il est constitué par deux à trois couches de noyaux. Les cellules de l'épithélium stratifié du tube médullaire se différencient. Les noyaux sont gros et les membranes cellulaires se détachent au sein de très nombreuses plaquettes vitellines.

Latéralement, dans les replis de la vésicule optique primitive, on décèle une tendance à la formation de cellules cylindriques, disposées radialement. La vésicule est alors au contact de l'ectoblaste. Dans la vésicule, comme au niveau de la soudure des bourrelets neuraux, on observe de nombreuses divisions cellulaires.

FIGS. 3, 4, 5, 6. — Représentation semi-schématique de l'organogenèse des appareils visuel, olfactif et acoustique, en fonction des principaux stades embryonnaires et larvaires du développement du Protée.


4
5
6

7
8
9


10
11
12

3. La vésicule optique primaire se renfle.

Au stade de 55 à 60 jours (9 à 10 mm environ), l'embryon est au stade de l'apparition du bourgeon caudal (3, figure n° 3). Il est courbé en demi-cercle : les ébauches du pronéphros et des bourgeons branchiaux sont visibles.

Un repli dorsal, encore peu profond, marque la séparation entre la vésicule oculaire et le diencéphale. Dès lors, les différenciations histologiques du tube nerveux et de l'ébauche oculaire suivent des voies différentes.

La vésicule oculaire se renfle et s'étire ; elle ne comprend plus qu'une à deux couches de noyaux plongés au milieu de plaquettes vitellines. Sa région latérale et basale, où l'on observe des divisions cellulaires, s'accole étroitement à l'épiderme basilaire. Dans la région des ébauches optiques se différencient, à partir de l'ectoblaste, le périderme et l'épiderme basilaire (nomenclature de Witschi, 1956). L'épiderme basilaire est constitué de cellules plus grandes à partir desquelles se différenciera la placode cristallinienne.

4. Stade de la placode lenticulaire.

Entre 60 et 70 jours (10 à 11 mm environ), le corps de l'embryon s'étire (4, figure n° 4). La plaque branchiale est occupée par trois bourgeons. La région oculaire présente une légère « dépression pupillaire ».

L'œil est, à ce stade, caractérisé par la formation de la placode lenticulaire et par le début de la transformation de la vésicule optique primaire en cupule optique secondaire.

Un étranglement dorsal et antéro-postérieur sépare progressivement l'ébauche oculaire de la masse cérébrale. Il n'affecte pas la bande ventrale optico-chiasmatique. A partir de ce stade, le ventricule cérébral et la vésicule optique sont réunis par un « pédicule ».

Le cristallin est à un stade comparable au stade A de Mann (1949). Dans l'axe externe de la vésicule oculaire, l'épiderme basilaire s'épaissit fortement pour former une placode cristallinienne. La hauteur des cellules augmente et les noyaux tendent à migrer en profondeur. Les tissus restent chargés de vitellus.

La région externe de la vésicule optique primitive s'épaissit, tout comme l'épiderme basilaire avec lequel elle est en contact. Elle est constituée de deux à trois, puis trois à quatre couches de noyaux situés en profondeur, comme ceux de la placode. Ces cellules cylindriques prennent une disposition radiée. L'épaississement tend à combler la cavité de la vésicule optique primitive.

L'hémisphère interne de la vésicule, loin de s'épaissir, s'amincit au contraire et n'est plus constitué que par une seule couche de cellules.

A ce stade, apparaît donc une dissociation entre le destin du futur feuillet pigmentaire et celui de la rétine. Les étroites relations qui s'instituent entre la rétine et l'ectoderme semblent favoriser, d'une part, l'induction secondaire de la placode cristallinienne, et, d'autre part, l'épaississement de la rétine.

5. Développement du cristallin et du feuillet rétinien de la vésicule optique secondaire.

De 70 à 80 jours (12 à 13 mm), l'embryon subit un allongement notable (5, figure n° 4).

L'ébauche du membre antérieur, les branchies externes et la nageoire dorso-caudale impaire se développent.

Les tissus sont moins riches en vitellus que dans les stades précédents.

Le feuillet rétinien de la vésicule optique poursuit son organisation. Il se reploie en profondeur et vient s'accoler au futur feuillet pigmentaire. La cupule optique secondaire évolue donc suivant le type classique, avec formation d'une paroi double constituée de deux épithéliums séparés par une « fente ». La cavité que circonscrit la cupule épouse le contour de l'ébauche du cristallin. Du mésenchyme commence à entourer l'ébauche oculaire et à s'introduire par la fissure embryonnaire ventrale.

Alors que le futur feuillet pigmenté reste monostratifié, le feuillet visuel continue à s'épaissir. Il est constitué de trois à quatre, puis quatre à cinq couches de noyaux. Les cellules conservent une position rayonnante dont le centre théorique est le cristallin. L'épaississement procède de la division des cellules de la bordure externe du feuillet. La bordure interne (membrane limitante interne) est plus nette que les membranes cellulaires.

Le pédicule du nerf optique, ventral par rapport à la cupule, est encore court et trapu. Sa lumière se trouve en communication avec le III^{e} ventricule du cerveau.

La placode cristallinienne a pris la forme d'un sphéroïde (stade B et C de Mann) rattaché à l'ectoderme. Elle se forme à partir de l'épiderme basilaire par reploiement de la placode en profondeur, tout comme s'infléchit le feuillet rétinien. Au point de contact avec l'épiderme basal les mitoses sont nombreuses. A l'intérieur du sphéroïde, les cellules présentent une disposition radiée et les noyaux sont progressivement repoussés vers la bordure externe. Le centre du sphéroïde est occupé par les extrémités de cellules bourrées de vitellus. La « limitante externe » du cristallin est constituée par la différenciation des membranes cellulaires.

6. Séparation du cristallin de l'ectoderme basilaire.

Entre 80 et 90 jours, l'embryon de 14 à 15 mm présente des ramifications branchiales et le membre antérieur est conique.

Le vitellus devient plus rare à l'intérieur de l'organe visuel. La rétine s'applique toujours contre le cristallin. Elle renferme cinq couches de noyaux à disposition générale radiée. Les noyaux remplissent tout le feuillet. Les divisions cellulaires se poursuivent dans la région externe du feuillet visuel. La « membrane limitante interne » est nette et la couche sous-jacente qui donnera les fibres nerveuses commence à s'organiser.

Dans le feuillet pigmenté, les grains incolores de propigment sont visibles à fort grossissement. Leur apparition dans le feuillet pigmenté et leur apparition dans les mélanocytes conjonctifs sous-épidermiques sont synchrones.

Le mésenchyme s'organise autour de l'œil tandis que quelques cellules s'insinuent entre le cristallin et l'ectoderme. Une vascularisation périphérique apparaît autour de l'œil, ainsi qu'autour du système nerveux. Les lacunes vasculaires, aux parois minces, formées de cellules conjonctives, renferment des cellules nucléées chargées en plaquettes vitellines et des cellules fusiformes à gros noyau.

L'ectoderme est légèrement plus mince dans l'axe de l'œil (18 µ contre 25-26 µ). L'épiderme basilaire, qui était formé de cellules cubiques, s'amincit ; les cellules s'étirent et deviennent pavimenteuses. A la surface de l'ectoderme on observe une couche muqueuse et, à l'intérieur de ses cellules, on peut voir quelques plaquettes vitellines. De part et d'autre de cette « cornée dermoïde », l'ectoderme n'est guère plus différencié si ce n'est au niveau des ébauches des neuromastes de la ligne latérale.

Le pédicule du nerf optique, constitué par un cordon de cellules neuroépithéliales et de fibres conjonctives, s'allonge et se transforme. Il reste creux aux deux extrémités du nerf où l'on observe des figures de pycnose. Lorsque la lumière se referme, une traînée de pigment noir persiste.

A ce stade le cristallin se présente sous forme d'une vésicule épithéliale séparée de l'ectoderme qui se reconstitue au-dessus de lui (stade D de Mann). C'est une vésicule épithéliale close où les noyaux sont situés à la périphérie et serrés les uns contre les autres. Le pôle libre de ses cellules renferme des organites sphériques. La vésicule interne du cristallin contient et renfermera pendant longtemps des déchets cellulaires : noyaux pycnotiques, granules... Pour Witschi (1956), ils représenteraient des résidus de cellules du périderme qui auraient été enfermés dans la vésicule du cristallin primitif et qui dégénéreraient par la suite, le cristallin définitif dérivant entièrement de l'épiderme basal. Pour Porte, Stoeckel et Brini (1968), les déchets cellulaires seraient des cellules marginales de la vésicule qui se détacheraient. Dans leur étude ultrastructurale de la formation de l'ébauche du cristallin de poulet, ces auteurs montrent la présence de corps autophagiques plus ou moins volumineux et de structure hétérogène dans ces cellules en voie de nécrose. Pour eux, ce serait la traduction d'un trouble métabolique régional et transitoire.

Nous avons dit que le sphéroïde cristallinien du Protée dérive de l'épiderme basal. On doit se demander quelle est l'origine du matériel enclos dans la vésicule. Est-ce du matériel provenant du périderme et qui aurait échappé à l'observation ? Est-ce la traduction morphologique d'une dégénérescence qui s'installerait précocement et de façon durable au niveau des dérivés ectodermiques de l'œil ?

Cette condition correspondrait alors à la persistance d'un trouble qui n'est que transitoire chez les autres Vertébrés.

A ce stade, les croissances du cristallin et de l'œil sont encore synchrones et correspondent aux descriptions du développement normal de l'œil, tel qu'il a été donné par Eakin pour *Hyla regilla* (1947).

7. Accroissement et organisation de la rétine.

Entre 90 et 100 jours (16 à 17 mm environ) le bourgeon du membre antérieur de l'embryon est cylindrique (7, figure n° 5). On assiste à l'apparition de chromatophores dans les régions céphalique et dorsale. La circulation sanguine s'établit.

L'œil est alors au stade de la vésicule oculaire secondaire. Le feuillet rétinien comprend six à huit épaisseurs de noyaux allongés radialement. Les cellules commencent à s'aligner sur l'emplacement du futur plexus cérébral. Au-dessous de la « limitante interne », les extrémités des cellules de Müller et la couche des fibres nerveuses sont mieux organisées qu'au stade précédent. Les axones se réunissent pour traverser le feuillet rétinien. Vers la région externe de la rétine les divisions cellulaires sont toujours nombreuses, tout comme au niveau des régions marginales du feuillet rétinien, là où la rétine ciliaire s'ébauche.

Le feuillet pigmenté reste monostratifié, mais à partir de ce stade il justifie son nom, car les cellules commencent à se charger de pigment noir, et cela principalement du côté rétinien.

Les cellules de mésenchyme situées entre le pôle antérieur du cristallin et la base de l'épiderme commencent à constituer une mince enveloppe autour de la vésicule oculaire. Dans le mésenchyme qui entoure l'œil, on observe des plaquettes vitellines et des lacunes vasculaires.

L'ectoderme est plus mince au-dessus de l'œil. Il comprend toujours deux épaisseurs de cellules. La couche interne est aplatie.

L'épaisseur de l'ectoderme s'accroît du double latéralement, zone où la région sous-ectodermique comporte des mélanocytes.

Le cristallin se présente sous forme d'une vésicule sphérique entourée par une fine « membrane capsulaire ». Comme au stade précédent, il est constitué par un épithélium aux cellules coniques. Le pôle central de ces cellules est en voie de « dédifférenciation » en cellules cristalliniennes primitives (nomenclature de Lopashov, 1963). Entre le cristallin et la rétine, le vitré ne se développe que faiblement. La vésicule du cristallin renferme des organites sphériques ressemblant à des noyaux pycnotiques. De tels noyaux sont reconnaissables dans les cellules du pôle antérieur du cristallin. Le cristallin n'a donc pas fondamentalement évolué par rapport au stade précédent.

Le nerf optique se différencie en même temps que les autres nerfs, tandis que la fissure oculaire embryonnaire se referme. Les fibres qui se réunissent au-dessous de la « limitante interne », traversent

le feuillet rétinien et émergent de l'œil dans la région postéro-ventrale. Le pédicule optico-chiasmatique s'affine et se transforme en nerf optique dans lequel on peut suivre le trajet des fibres nerveuses. Ces fibres, à orientation parallèle, forment un faisceau contenu dans une gaine de cellules gliales.

A ce stade débute la chondrification du squelette céphalique et l'organisation de la zone chiasmatique du diencéphale.

8. Individualisation de la couche plexiforme interne de la rétine.

Entre 100 et 110 jours (17 à 18 mm), le bourgeon du membre antérieur prend une forme de palette (8, figure n° 5). A ce stade, le squelette enchondral est encore fibreux. Le rythme cardiaque et la circulation sanguine sont établis. Le pigment oculaire commence à être visible par transparence. L'œil forme un demi-anneau noir, ouvert postéro-ventralement.

Le feuillet rétinien s'est encore épaissi ; on compte jusqu'à neuf épaisseurs de cellules. La rétine se replie autour du cristallin. La couche plexiforme interne s'individualise dans l'axe oculaire ; les cellules de la rétine sont très riches en vacuoles de réserve, ces vacuoles en voie de résorption occupent la plus grande partie du cytoplasme qui entoure le noyau. Le cytoplasme renferme aussi des mitochondries et un appareil de Golgi. Les mitochondries des cellules visuelles sont groupées dans la région de l'ellipsoïde ; celui-ci présente des dendrites.

La région ciliaire de la rétine s'organise autour du cristallin. Les cellules aplaties du feuillet pigmenté prennent une forme cubique dans la zone externe de la rétine ciliaire et au niveau du repli du feuillet externe et de la rétine.

Les cellules du feuillet pigmenté renferment de plus en plus de grains de pigment. Elles contiennent aussi des enclaves de réserve et des figures de myéline. Le pôle interne de ces cellules envoie de nombreuses microvillosités vers la rétine.

Les enveloppes de l'œil renferment des fibres de collagène. On observe souvent des cellules amiboïdes chargées de vacuoles, de débris de myéline et de corps très osmiophiles.

Latéralement par rapport à l'axe optique, l'ectoderme s'épaissit, les glandes et les organes de la ligne latérale s'y différencient.

Un vaisseau ophtalmique longe le nerf optique.

On peut comparer le développement de l'œil du Protée à celui de l'œil du Pleurodèle, ou encore aux stades du développement de l'œil décrits par Eakin (1947). Le cristallin du Protée qui reste au stade D de Mann, se différencie moins vite que la rétine qui est au stade pendant lequel la couche plexiforme interne se différencie (stade 22 de Eakin). A ce stade, chez le Pleurodèle et *Hyla*, le cristallin est aux stades E et F de Mann.

Ainsi, dès avant la fin de la vie embryonnaire, on constate une dissociation entre la vitesse de différenciation des dérivés nerveux et celle des dérivés épiblastiques de l'œil.

9. La couche plexiforme cérébrale s'étale en largeur et sépare les cellules multipolaires des cellules bipolaires. Les cellules visuelles sont apparentes.

Entre 110 et 120 jours (18 à 19 mm) au moment de l'apparition de doigts au membre antérieur de l'embryon (9, figure n° 5), la chondrification du squelette céphalique se développe au niveau des trabécules et du processus anté-orbitaire qui est situé postérieurement par rapport à l'œil.

Le pigment oculaire apparaît comme un demi-cercle, bien visible à travers les téguments sus-oculaires transparents.

La rétine poursuit son organisation. La couche plexiforme interne est différenciée, mais non la couche plexiforme externe.

Les cellules gliales de Müller possèdent des noyaux plus allongés que les neurones rétiniens ; elles présentent des prolongements qui traversent le plexus cérébral. On observe des mitoses au niveau de la couche des cellules visuelles en voie de différenciation.

L'épithélium pigmenté transforme l'œil en une chambre noire qui est encore incomplète ventralement. Comme la région céphalique et dorsale du corps, c'est la région dorsale de l'œil qui se pigmente tout d'abord.

L'organisation des enveloppes se poursuit. Dans la région postérieure de l'œil, la couche chorio-capillaire renferme quelques cellules sanguines et se charge en pigment. La sclérotique délimite, en avant du cristallin, une chambre antérieure de structure primitive.

Les cellules de l'épithélium postérieur du cristallin s'accroissent plus que ne s'accroissent les cellules du pôle antérieur, en sorte que la lumière du cristallin est repoussée vers l'extérieur (stade E de Mann). Les cellules du pôle postérieur deviennent plus claires vers le centre. Leurs extrémités se « dédifférencient » en fibres et ébauchent un nucleus cristallinien.

Les téguments sont plus minces dans l'axe de l'œil que latéralement (22 à 28 μ contre 40 μ).

Le pédicule du nerf optique est encore occupé par une cavité à son point de jonction avec le diencéphale.

10. Différenciation maximale de l'œil.

L'embryon se transforme en larve entre l'éclosion et un mois et demi ; il mesure alors 20 à 25 mm de longueur.

La larve mène une vie libre, mais ne s'alimente pas et satisfait ses besoins énergétiques grâce à des réserves vitellines qui sont encore abondantes à ce stade.

Le membre postérieur apparaît et se développe (10, figure n° 6).

De l'extérieur, l'œil apparaît de couleur noire et de forme circulaire ; en son centre on voit une tache claire, visible par transparence ; c'est le cristallin.

La couche plexiforme externe se différencie. L'épithélium pigmenté est très chargé en pigment. La rétine, en raison de l'acquisi-

tion des expansions externes des cellules visuelles, atteint un stade comparable au stade 23 de Eakin.

Le cristallin (stade E de Mann) est enchâssé dans la rétine ; l'humeur vitrée ne se développe pas. Les cellules cristalliniennes issues de l'épithélium postérieur de la vésicule continuent à se développer et à se différencier en un « nucleus ». La vésicule renferme des matériaux de déchet.

A ce stade les variations individuelles peuvent se manifester. La différenciation du cristallin peut être plus ou moins en retard par rapport à la différenciation de la rétine, qui est elle-même plus ou moins variable.

Les téguments sont toujours plus minces dans l'axe optique où ils sont dépourvus de pigment.

La chambre antérieure de l'œil est fermée par des cellules conjonctives qui prolongent celles de la sclérotique. Elles forment une sorte de limbe scléro-cornéen primitif, qui ne dépassera pas ce stade de différenciation. En effet, tandis que l'œil manifeste une tendance à s'enfoncer dans les tissus et à s'éloigner de l'ectoderme, du conjonctif s'intercale entre ce dernier et la sclère. La cornée ne se différencie pas. Elle demeure à l'état de « cornée dermoïde » en suite de l'amincissement et de la « transparisation » de l'ectoderme sus-oculaire.

La choroïde est vascularisée. Les lacunes vasculaires entrent en relation avec des capillaires.

Les muscles extrinsèques des yeux se développent.

11. Dédifférenciation de l'ectoderme cornéen.

Entre un mois et demi et deux mois et demi (de 25 à 30 mm) apparaissent les doigts du membre postérieur de la larve (11, figure n° 6). Le vitellus se résorbe et l'animal s'amincit.

L'œil ne se différencie pratiquement plus. La rétine demeure comparable au stade 23 de Eakin, et le cristallin au stade E de Mann.

Au lieu de disparaître et d'être remplacée par des fibres cristalliniennes primitives, puis secondaires de plus en plus spécialisées, la vésicule cristallinienne demeure dans le même état. Elle renferme des débris cellulaires. A l'intérieur des cellules du cristallin on observe souvent des zones de nécrose. Le cristallin est dépourvu de capsule, il possède seulement une membrane analogue à la membrane limitante interne de la rétine (c'est-à-dire une différenciation ultrastructurale des limites cellulaires comportant des villosités).

Les expansions des cellules visuelles présentent le même état rudimentaire que chez l'adulte (voir chapitre VIII).

L'événement morphologique caractéristique de ce stade est l'épaississement de l'ectoderme dans l'axe optique. Il est encore dépourvu de pigment sous-ectodermique. L'ectoderme passe progressivement de deux couches de cellules à trois. Il est à peine moins épais que dans les régions latérales où l'on compte quatre couches de cellules. Cette involution se poursuivra très longtemps.

12. L'évolution spécifique ultérieure de l'œil du Protée.

A deux mois et demi, la phase larvaire se termine et l'individu (12, figure n° 6) entre dans la phase juvénile. Le vitellus est complètement résorbé. La tête devient trapézoïdale. La larve ressemble de plus en plus à l'adulte, mais elle est pourvue d'un œil bien visible.

Les structures de l'œil ne se modifient pas profondément par rapport aux stades précédents. Le cristallin reste enchâssé dans la rétine. Le vitré ne se développe pas ou peu. L'œil conserve un aspect embryonnaire.

Des variations individuelles souvent importantes se manifestent. Ces variations se retrouvent dans la taille des animaux par rapport à leur âge.

Quel que soit l'état des yeux, l'épaisseur des téguments dans l'axe de l'œil ne diminue pas, bien au contraire. Cependant, ils demeurent longtemps plus minces que les téguments céphaliques.

III. — Discussion.

A. — Développement normal.

Les premiers aspects du développement indiquent que la morphogenèse de l'œil suit les règles normales. L'induction de type archencéphalique s'exerce au niveau antérieur de la plaque neurale. Ensuite la vésicule optique s'évagine à partir du diencéphale primitif. Progressivement la vésicule se transforme en cupule optique secondaire. Cette cupule induit la formation d'un cristallin à partir de l'ectoderme. Enfin, grâce à une « induction tertiaire », la « cornée dermoïde » s'affine et devient transparente. Le parallélisme morphologique que l'on relève entre la différenciation du cristallin et celle de la rétine prouve l'existence de relations réciproques entre ces deux organes (ce qui a été démontré expérimentalement chez d'autres espèces animales : Lopashov, 1961, 1963 ; Nieuwkoop, 1965).

B. — Développement spécifique.

Les données morphologiques et biométriques prouvent que, entre la fin du développement embryonnaire et la fin de la vie larvaire, le développement de l'œil du Protée acquiert un caractère original.

Les couches plexiformes et les cellules visuelles apparaissent dans la rétine ; le cristallin se transforme en lentille et la cornée dermoïde devient transparente. L'œil du Protée atteint alors un stade de différenciation maximale. Cependant, dès ce moment apparaissent des manifestations de ralentissement de la croissance, de migration anatomique et d'involution.

1. *Ralentissement de la croissance.*

A partir du moment où la couche plexiforme externe et les expansions externes des cellules visuelles apparaissent, les grandes lignes

de la structure de la rétine sont fixées. La rétine reste fort épaisse pour son étendue car la différenciation est brutalement ralentie avant le stade comparable aux stades 35 et 37 du développement de l'œil du Pleurodèle, c'est-à-dire celui pendant lequel la rétine s'étale et les formations iriennes apparaissent. Elle conserve un caractère embryonnaire en raison de son feuillet pigmentaire dont le pli de continuité avec la rétine persiste, par la grosseur et le petit nombre de ses éléments, par la persistance de mitoses et enfin par la direction ventrale que garde le nerf optique.

Si l'examen de la rétine adulte ne montre pas de différence notable avec celle de la larve, la croissance et la différenciation de la couche rétinienne continuent de façon inapparente car le nombre des cellules rétiniennes peut quadrupler (de 1500-2000 à 7000-8000 environ) en dix à vingt ans. L'épithélium pigmentaire de la rétine conserve chez l'adulte la faculté de régénérer un cristallin.

Les enveloppes de l'œil subissent le même sort que la rétine. Ce n'est que chez des animaux de plus de dix centimètres de longueur que des plaquettes cartilagineuses apparaissent dans la sclérotique (on note un ralentissement identique au niveau de la capsule cartilagineuse du sac olfactif).

2. *Migrations anatomiques.*

Dans l'orbite, vers la fin du développement, se dessinent un déplacement en profondeur et un déplacement rostro-caudal de l'œil.

Très lentement, l'œil s'enfonce dans les tissus céphaliques. Des éléments conjonctifs s'intercalent entre lui et la base de l'ectoderme, puis ultérieurement de l'hypoderme.

On observe aussi un déplacement rostro-caudal, car l'œil qui était antérieur au processus anté-orbitaire vient au-dessus de ce processus et, pour finir, lui est postérieur.

L'enfoncement de l'œil dans les tissus paraît représenter un phénomène mineur. Pourtant, il pourrait avoir quelque importance quant à la différenciation de la cornée, si l'on se réfère aux nombreuses données de l'embryologie intéressant les Poissons et les Amphibiens (Gallien, 1958 ; Lopashov et Stroeva, 1963 ; Jacobson, 1966). On relève dans Houillon (1967) : « La cornée ne demeure transparente que dans la mesure où le cristallin persiste à son contact ; si on enlève la rétine ou le cristallin, la cornée s'opacifie. Dans ce cas particulier, l'effet inducteur exigerait une action continue ».

Les modifications spatiales que l'on observe entre la cornée et le reste de l'œil, ne réalisent-elles pas une expérience naturelle chez le Protée ? Cela paraît probable.

3. *Involution.*

L'involution de la cornée dermoïde se traduit par une opacification et par un épaississement progressif de l'ectoderme sus-oculaire. La transparence est maximale à l'éclosion (figure h, planche I). Cette transparence, persistera à un degré moindre chez des animaux me-

surant 20 cm de longueur. Dans quelques cas, l'œil est encore visible chez l'adulte.

Le cristallin subit une croissance allométrique énantiométrique qui peut conduire à sa disparition chez des individus sub-adultes.

Le cristallin peut disparaître chez des animaux mesurant 10 à 12 cm (Durand, 1963). Gostejeva (1949) montre la disparition du cristallin, son absence chez l'adulte et montre aussi que les processus de réduction ont lieu pendant toute la vie de l'animal.

Des animaux âgés peuvent cependant conserver un cristallin, mais celui-ci provient souvent d'une régénération wolffienne à partir des bords ciliaires de la rétine (figure n° 24).

Le fait que nous retrouvions des cristallins rudimentaires chez de nombreux exemplaires de grande taille, n'infirme donc pas totalement les conclusions de Gostejeva, mais montre au contraire nettement que les processus de différenciation et d'involution se manifestent encore chez l'animal adulte.

Remarque. Ces modifications involutives affectent les tissus dans l'ordre inverse de leur apparition chronologique. On retrouve ce phénomène chez la plupart des animaux cavernicoles. Vandel (1964) ne fait-il pas remarquer que : « ce sont les structures périphériques, c'est-à-dire l'appareil dioptrique, qui disparaissent les premières ». Dans le cas du Protée, la différenciation de l'appareil dioptrique représente le terme de la différenciation. La fin du développement apparent et le début de l'involution tissulaire sont synchrones. Notons que l'influence du milieu (thèse reprise récemment par les tenants de l'adaptation) ne s'exerce que bien peu de temps pour pouvoir conditionner la réduction ontogénétique du cristallin et de la cornée.

C. — Comparaison des premiers stades de l'organogenèse de l'œil du Protée et de l'œil du Necturus.

Il paraît évident que le développement de l'œil du Protée est fort lent en valeur absolue par rapport à celui des Anoures et des Urodèles. L'œil de *Rana sylvatica* met 275 heures à 10,4°C (température optimale : 16°C) pour arriver au stade 20 (Pollister et Moore, 1937), stade où le cristallin s'individualise. Pour parvenir au même stade le Protée demande 1800 heures à 12°C (optimum thermique 10-12°C). Bien que la comparaison soit peu valable, les animaux se trouvant à des températures différentes, nous comparerons le développement du Protée à celui du *Necturus*, animal rangé parmi les *Proteidae*. Le développement de l'œil du *Necturus* a été décrit par Mall (1893) et Loeb (1905). Le travail de Eycleshymer et Wilson (1910) relatif à *Necturus maculosus* peut servir de terme de comparaison.

Le Protée et *Necturus* éclosent tous deux au moment de l'apparition du bourgeon du membre postérieur. Le développement embryonnaire du *Necturus* dure 44 jours environ à 17-18°C (optimum thermique 18-20°C) et celui du Protée 120 jours environ à 12°C (proche

de son optimum thermique 10-12°C). Le développement du *Necturus* est donc 2,7 fois plus rapide en valeur absolue et celui de l'œil 5 à 8 fois plus rapide que celui du Protée. Cependant les différences de température du milieu ambiant atténuent l'écart observé, encore que les animaux se trouvent à des températures voisines de leur optimum thermique.

Désirant éliminer l'influence des conditions de milieu, nous adopterons des critères morphologiques et anatomiques pour définir les différents stades. Ce choix est d'ailleurs recommandé par Vernier

Stades du développement	*Proteus* Durée en heures à 12° C (optimum thermique : 10-12° C)	*Necturus* Durée en heures à 18° C (optimum thermique : 18° C)
Fermeture du tube neural.....	864	447
Différenciation de l'ébauche oculaire.....	864	447
Individualisation de la tête.....	1200	545
Individualisation de la vésicule optique primaire	1200	492
Apparition du bourgeon du membre antérieur, des branchies et de la nageoire impaire	1800	880
Cristallin formant une sphère creuse de cellules ordonnées radialement et encore soudée à l'ectoderme.....	1800	562
Stade du bourgeon du membre antérieur cylindrique.....	2040	912
Stade où le cristallin devient autonome.....	2040	624

PLANCHE III.

Toutes les figures de cette planche sont des microphotographies.

a. — Œil à la fin de la vie larvaire et au début de la vie juvénile.

b. — Œil d'un Protée adulte de 235 mm de longueur. Remarquer la présence d'un « cristalloïde ».

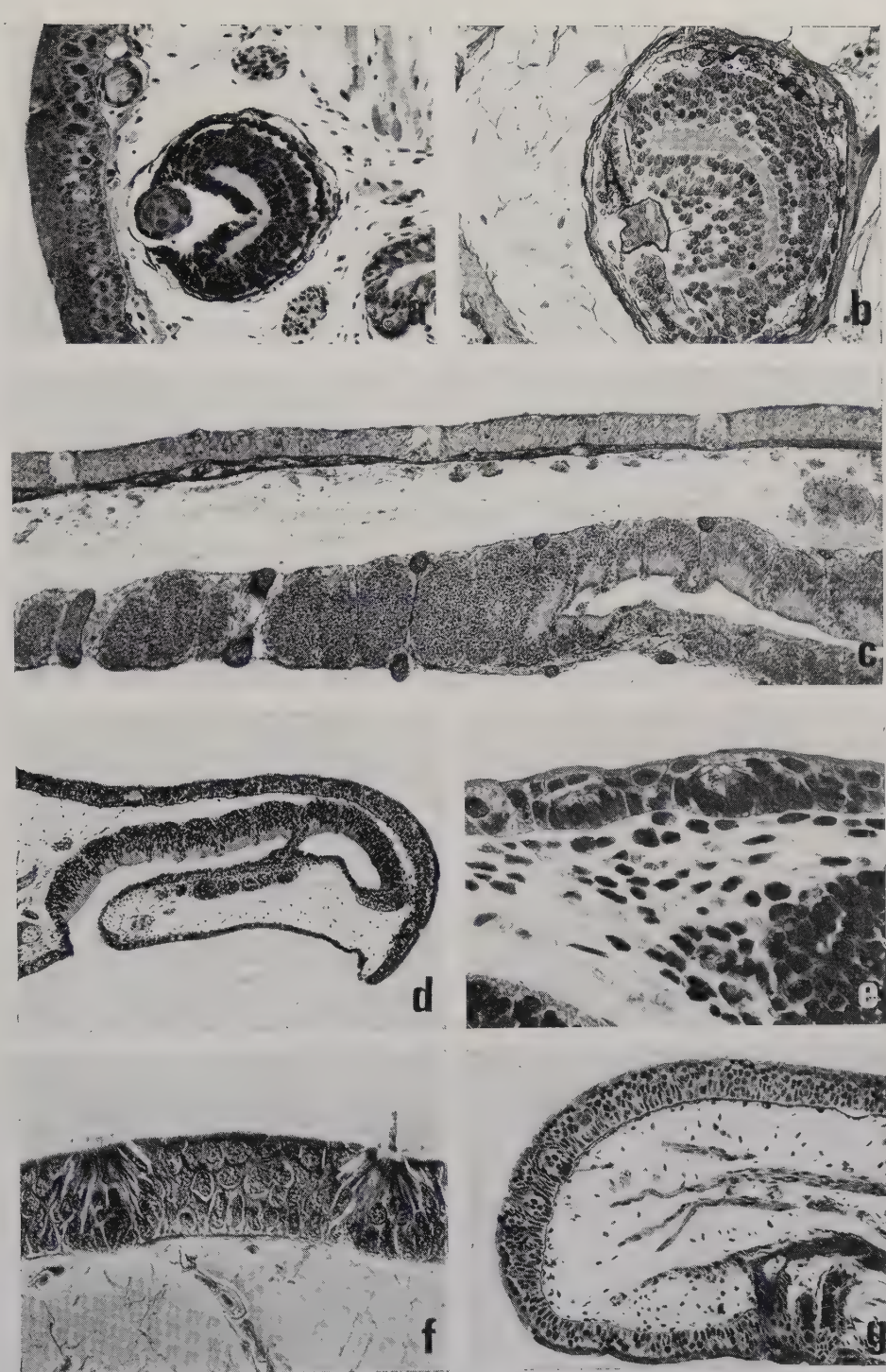
c. — Grand développement du sac olfactif chez l'animal adulte. Remarquer les lobes successifs et les travées cartilagineuses.

d. — Chez le jeune animal, le sac olfactif se divise en lobes successifs. Le cartilage de la capsule commence à se différencier dans la partie antérieure de la tête.

e. — Neuromastes à peine différenciés dans les régions latérales de la tête de l'embryon au stade 6.

f. — Neuromastes bien différenciés chez la larve.

g. — Imprégnation au protéinate d'argent. Neuromastes du groupe nasal antérieur et branches nerveuses antérieures du rameau ophtalmique du nerf facial. Jeune animal de 55 mm de longueur.


b
c
d
e
f
g

(1969) en ce qui concerne les Salmonidés, animaux qui comptent parmi les plus étudiés en ce domaine.

Le développement morphologique de l'embryon de Protée et celui de l'embryon de *Necturus* sont sensiblement comparables jusqu'à la fermeture du tube neural (fermeture de la région moyenne). Ce stade, point zéro de la comparaison, correspond à un embryon de 36 jours environ (*Proteus*) et de 18 jours 15 heures (*Necturus*).

En définitive, l'apparition des diverses parties de l'œil par rapport au stade de développement du corps est plus précoce chez *Necturus* que chez le Protée.

En l'absence d'une documentation qui reste insuffisante chez *Necturus*, il est difficile de pousser plus loin la comparaison.

Ces quelques données permettent cependant d'affirmer que le développement des ébauches oculaires, par rapport au développement du corps, est considérablement ralenti chez le Protée, ce qui ressort déjà des données morphologiques précédemment évoquées. Mais ce qu'il importe de souligner ici, c'est la conclusion intéressante que cette comparaison permet de dégager : les phénomènes de ralentissement et d'involution peuvent apparaître à une époque précédant le stade de la formation du cristallin et se manifester dès la fermeture des bourrelets neuraux et l'invagination de la vésicule optique primaire.

D. — Généralités sur le développement de l'œil du Protée.

Donnons deux citations empruntées à des auteurs aux conceptions diamétralement opposées.

En 1882 Desfosses n'avait pas observé de cristallin dans l'œil du Protée adulte. Il conclut un peu hâtivement que : « Au point de vue morphologique, l'œil du Protée ne peut être comparé à celui d'aucun Vertébré ; en effet, chez aucun animal de cette classe nous ne trouvons d'exemple d'un développement rétinien, sans qu'il y ait apport du feuillet externe pour l'évolution du cristallin... ».

Inversement Wiedersheim (1890) pense que le développement des yeux du Protée se fait exactement comme chez les autres Vertébrés. Cette idée est reprise par Brachet (1935) dans son traité ; pour lui la réduction des yeux est de date récente et influe à peine sur les premiers stades du développement. Après les expériences de Kammerer (1912), Rochon-Duvigneaud (1943) écrit : « il semble donc que sous l'impulsion héréditaire, l'œil du Protée apparaisse et se développe de façon normale ».

La description du développement de l'œil du Protée ne peut que confirmer les vues des derniers auteurs et infirmer celles de Desfosses, tout au moins en ce qui concerne les premières phases de l'organogenèse. La suite du développement montre au contraire que, précocement, l'involution des dérivés épiblastiques de l'œil et le ralentissement de la croissance des dérivés neuroblastiques et mésoblastiques se traduisent par des modifications morphologiques spé-

cifiques, qui s'écartent notablement du développement classique de l'œil des Vertébrés.

Pour Schlampp (1892) et Kohl (1895) l'œil subit un arrêt de développement au stade capsule oculaire secondaire. Cependant Kohl souligne l'importance des retards de développement. En dépit des erreurs qu'il avait commises, Desfosses avait soupçonné les modalités de l'évolution réelle de l'œil du Protée lorsqu'il admet : « avec Kölliker, que les diverses évolutions embryogéniques sont la conséquence d'un développement inégal des éléments qui constituent ces divers organes ». Ce phénomène n'est pas propre au Protée et l'on en trouve plusieurs autres exemples dans le développement animal. Vachon (1944) souligne que la « néoténie localisée » ou différence de rythme morphogénétique est en elle-même une source de formes nouvelles.

En ce qui concerne le Protée, nous nous bornerons à constater le phénomène. Avant d'avancer une explication, il est nécessaire d'expérimenter.

IV. — Conclusions.

1. La dissociation entre le destin des dérivés neuroblastiques et épiblastiques de l'œil débute au cours des stades embryonnaires, se poursuit et se confirme à la fin du développement larvaire. Ce phénomène se traduit par une involution morphologique de la cornée dermoïde, puis du cristallin. La rétine d'origine nerveuse et les enveloppes de l'œil dérivées du mésenchyme demeurent apparemment stables, leur croissance étant extrêmement ralentie.

2. Les phénomènes de croissance, aussi bien que de réduction, se poursuivent de façon moins spectaculaire, mais pendant une grande partie de la vie de l'animal.

3. Partant de données fragmentaires ou erronées, certains auteurs ont formulé des hypothèses contradictoires pour interpréter le développement oculaire du Protée. Il ressort de ces considérations que, si le développement initial est morphogénétiquement normal, la suite du développement montre le rôle que peuvent jouer, dans l'évolution de l'œil, les différences de rythme morphogénétique.

4. Pour la première fois, une description du développement embryonnaire et larvaire de l'œil du Protée permet de mettre clairement en évidence l'originalité de l'évolution oculaire de ce Batracien. Cette évolution peut être interprétée comme une véritable expérience naturelle.

Devant ce problème la démarche de l'embryologiste sera de procéder à l'inverse de l'acte expérimental habituel et d'essayer de recréer expérimentalement, autour et dans l'œil, des conditions dites normales. C'est pourquoi l'expérimentation, qui fait l'objet de la troisième partie de ce travail, a pour but essentiel de replacer l'œil du Protée dans des conditions telles qu'on les rencontre chez les Urodèles.

CHAPITRE II.

DÉVELOPPEMENT CORRÉLATIF DES ORGANES SENSORIELS.

I. — Appareil olfactif.

A. — DÉVELOPPEMENT.

Nous suivrons les premières étapes du développement de l'organe olfactif du Protée en décrivant les principaux caractères de sa croissance à chacun des stades définis pour le développement de l'œil (figures n° 3, 4, 5 et 6).

La première ébauche de l'organe olfactif apparaît à la fin de la neurulation alors que le ventricule du tube neural antérieur s'accroît dorso-ventralement.

Stade 2. — A ce stade l'ectoblaste constitue un épaississement lenticulaire peu différencié. Il est antérieur par rapport à l'évagination de la vésicule optique.

Stade 3. — Les placodes olfactives paires se situent de chaque côté de la tête, en avant de l'ébauche oculaire. Sur les coupes histologiques elles sont reportées, en suite de la flexure du tube nerveux, en arrière de la placode optique. Chaque placode olfactive s'épaissit et renferme de nombreuses cellules pentagonales chargées de vitellus et de minuscules grains de pigment noir.

Les cellules s'ordonnent suivant trois couches stratifiées. La placode est formée pour la plus grande part à partir de l'ectoderme basilaire ; cependant le périderme contribue également à sa constitution.

A ce stade, la placode commence à s'invaginer et une légère dépression apparaît à la surface des téguments céphaliques, dans la région basale du prosencéphale.

Stade 4. — La dépression olfactive se transforme en une fossette qui s'évase rostralement. La masse nerveuse olfactive est appliquée contre la paroi nerveuse du télencéphale. Elle présente une disposition radiée dans la région de la fossette, mais aucune organisation ne se manifeste postérieurement au niveau de l'œil. Quelques cellules de mésenchyme l'entourent.

Stade 5. — La fossette olfactive se situe au-dessous du pédicule du nerf optique. Elle s'enfonce en profondeur et entraîne avec elle les parties voisines de l'épiblaste.

La région superficielle de la cupule est recouverte de mucus comme le périderme. Les cellules de cette région se répartissent comme les cellules profondes, suivant une disposition rayonnante. Le sac olfactif s'épaissit. Le mésenchyme commence à s'organiser autour de l'ébauche olfactive en même temps qu'il s'organise autour de l'ébauche oculaire.

Caudalement, la cupule olfactive forme une masse de cellules non organisées. Il n'y a pas encore à ce stade de nerf olfactif, mais seulement un tractus de cellules conjonctives. Ce tractus rattache la masse olfactive au télencéphale tout proche.

Stade 6. — A ce stade, l'invagination du sac olfactif est plus profonde. Le périderme est en relation avec la couche de cellules qui tapisse la lumière du vestibule de la narine externe. L'ectoderme basilaire est en rapport avec la couche profonde du sac olfactif.

Comme au stade précédent, la disposition des cellules, qui sont très élevées, est rayonnante. Cette disposition rayonnante gagne progressivement la partie postérieure du sac olfactif tandis que sa lumière se creuse. La paroi interne du sac olfactif est épaisse, la paroi externe est mince. Le nerf olfactif s'individualise et rejoint la base du télencéphale.

Stade 7. — La narine externe s'ouvre dans une zone située au-dessous de l'œil, de chaque côté de l'ébauche pharyngienne. La lumière du sac olfactif se prolonge profondément au sein des cellules nerveuses et finit par s'oblitérer.

Le nerf olfactif est issu de la région supérieure et interne de la masse nerveuse olfactive et rejoint la base du télencéphale où s'organisent les bulbes olfactifs. Le nerf renferme de nombreuses fibres amyéliniques. Il est court et grandit rapidement (13 × 28 µ à 35 × 85 µ).

Stade 8. — Dès ce stade, le sac olfactif acquiert un volume plus important que celui de l'œil. Il est situé au-dessous de ce dernier et leurs enveloppes conjonctives se touchent.

Dans la narine, qui s'ouvre en avant de l'œil, on distingue un vestibule constitué de cellules épithéliales, identiques à celles du tégument et recouvertes de mucus.

La partie sensorielle du sac olfactif borde la zone interne de la cavité. Alors que la lumière s'agrandit, les noyaux des cellules du sac olfactif sont repoussés en profondeur. Les cellules serrées autour de la cavité centrale se répartissent en cellules de soutien et en cellules sensorielles en voie de différenciation. Le produit de sécrétion de glandes assimilables à des glandes de Bowman s'étale en une mince couche à la surface de la muqueuse. Le sac olfactif est vascularisé par de minuscules vaisseaux renfermant de grands érythrocytes (50 µ et plus). Un de ces vaisseaux passe entre les branches nerveuses

issues de la région supérieure et de la région inférieure du sac olfactif. Ces branches s'unissent en un nerf olfactif court et trapu (66 μ de long et 24 μ de diamètre minimum).

Stade 9. — La narine s'ouvre à l'extrémité antérieure du sac olfactif. La flexure du cerveau se redressant, le nerf olfactif migre en direction caudale et prend place au niveau de la narine. Le nerf devient de plus en plus épais (64 à 74 μ environ) et reste court (66 μ environ).

La paroi du sac olfactif est épaisse tant du côté intérieur que du côté extérieur de la cavité centrale. Il s'allonge, passe à l'extérieur de la trabécule, puis sous l'œil. A ce niveau l'extrémité postérieure du sac olfactif, encore fermée, se soude à une expansion de l'épithélium de la voûte buccale. La bouche est tapissée par un revêtement continu avec l'épithélium ectodermique céphalique.

Stade 10. — A ce stade le sac s'ouvre au plafond de la cavité buccale. Les narines sont situées dans la région latéro-ventrale de la tête. Le canal nasal, dont la lumière s'agrandit, entre en communication avec la cavité buccale par l'intermédiaire des choanes.

Le nerf olfactif, maintenant situé en avant de l'œil, est issu des deux branches nerveuses provenant des régions supérieures et inférieures du sac olfactif.

Stade 11. — En avant du processus anté-orbitaire, les choanes s'ouvrent largement dans la cavité buccale.

Le sac olfactif s'épaissit encore et sa lumière s'agrandit. L'épithélium sensoriel est bien différencié et porte des cils courts qui surmontent une rangée de corpuscules basaux. Les cils du vestibule sont plus longs.

Deux minces lames de tissu conjonctif entourent le canal olfactif. Le nerf olfactif traverse la paroi fibreuse du crâne par un foramen.

Stade 12. — Le développement se poursuit, mais se ralentit. Il correspond surtout à l'accroissement et à l'allongement de l'organe. La différenciation de la capsule cartilagineuse ne se manifeste pas encore. Le sac olfactif n'est pas aplati comme celui des Urodèles, et le sac nasal accessoire n'existe pas.

Développement juvénile.

Au cours de la vie post-larvaire, l'organe olfactif subit une lente croissance et une certaine différenciation.

Avec l'édification du squelette céphalique et l'allongement du « museau », les narines occupent une position de plus en plus antérieure. Le vestibule de la narine et le sac olfactif s'allongent. Le sac olfactif se divise en lobes successifs, le processus progressant de l'avant vers l'arrière (figure d, planche III).

La partie ventrale du canal olfactif n'est pas sensorielle. Dans les autres régions, des bandelettes ciliées et convexes alternent avec des zones sensorielles qui forment des bandes plus larges et concaves. Des vésicules apparaissent à la surface de l'épithélium sensoriel.

A l'entrée des narines, comme à l'ouverture des choanes, un bourrelet de chair paraît jouer un rôle analogue à celui de soupapes. Ces bourrelets favorisent la circulation antéro-postérieure de l'eau dans le canal ; c'est une ébauche de « valvule choanale ».

Une gaine de tissu conjonctif se développe autour du sac olfactif. Les plaquettes cartilagineuses de la capsule se différencient. Le développement de la capsule débute dans la zone antérieure.

La vascularisation se développe. Les gros vaisseaux pénètrent ventralement dans le sac olfactif.

Le nerf olfactif s'allonge. Tout d'abord, son diamètre (50 µ) décroît légèrement. Puis, la croissance reprend, par suite de l'addition des différents faisceaux nerveux qui lui parviennent au cours de l'apparition de lobes successifs. Le foramen de la *fenestra olfactoria* est limité postérieurement par une lame cartilagino-osseuse.

Les dernières phases du développement.

Le développement du sac olfactif se poursuit chez l'adulte. Le sac s'allonge et le nombre de lobes s'accroît (24 et plus, figure c, planche III). Les lobes sont séparés par des travées conjonctives qui pénètrent jusqu'à la lumière du canal, où elles forment les bandelettes intersensorielles. La partie antérieure du museau est richement vascularisée. Les vaisseaux pénètrent dans l'organe olfactif au niveau des travées. Le sac nasal est enveloppé par une capsule conjonctive et cartilagineuse. Il s'ouvre très largement dans la cavité buccale, en avant du processus anté-orbitaire.

Un faisceau nerveux apparaît, entre chaque arc cartilagineux, tous les deux ou trois lobes. A la suite de dissections, Configliachi et Rusconi (1819) avaient déjà signalé la présence, à ce niveau, de nombreux faisceaux nerveux. Ces faisceaux se réunissent sans se fusionner. Ils pénètrent dans le crâne par un foramen. Ils s'unissent entre eux pour constituer un nerf olfactif d'un diamètre de 250 à 300 µ. Le nerf suit un trajet intra-crânien rostro-caudal long de 2000 à plus de 4000 µ, avant de rejoindre les bulbes olfactifs.

Dans la région olfactive, des canaux limités par des cellules cubiques monostratifiées de type épithélial s'ouvrent à l'extrémité antéro-latérale du museau, non loin de la narine externe. Ils se divisent en plusieurs branches ; certaines ramifications se dirigent caudalement avant de s'oblitérer. La branche la plus longue passe, après quelques circonvolutions, au-dessus du processus anté-orbitaire. Ces canaux ont été interprétés par Hawes (1946) comme des canalicules lacrymaux. Ils semblent correspondre aux premiers stades de développement du canal nasolacrymal de l'Alyte (Yvroud, 1966).

B. — Capsule olfactive.

On ne peut qu'être surpris en observant un rudiment de capsule nasale dans les coupes histologiques, car de nombreux auteurs, tels Schreibers (1801), Configliachi et Rusconi (1819), Delle Chiaie (1840),

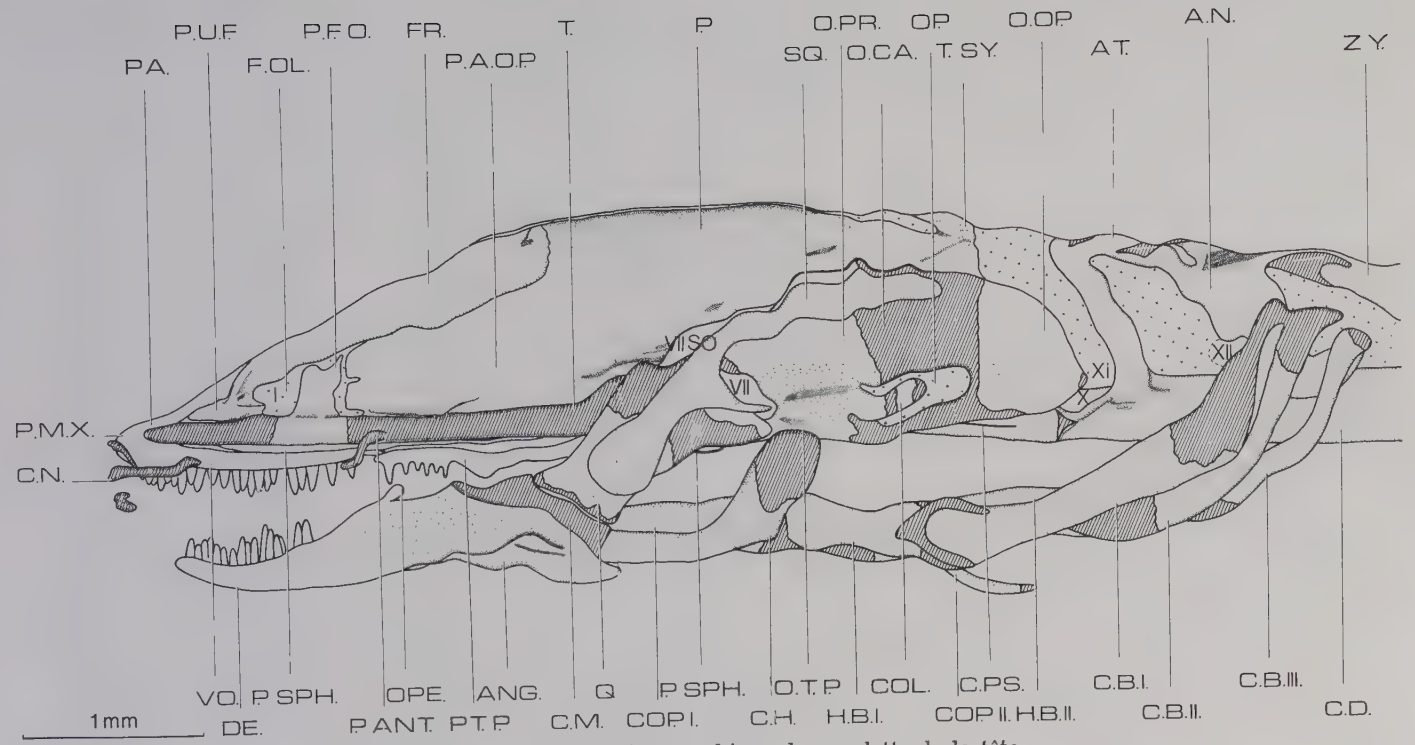


Fig. 7. — Reconstruction graphique du squelette de la tête.
Vue latérale. Jeune Protée de 65 mm de longueur.

Dolivo-Dobrovolsky (1922, 1926) et Benedetti (1933), décrivirent le squelette ou le système nerveux du Protée adulte sans faire mention d'éléments squelettiques dans la capsule nasale.

Les capsules nasales qui enveloppent les sacs olfactifs qu'elles protègent sont généralement bien développées chez les Urodèles. Soudées au chondrocrâne, elles se différencient au cours de la vie larvaire, puis subissent des remaniements lors de la métamorphose (Eyal-Giladi, 1964). Chez le Protée, la différenciation de la capsule nasale est légèrement plus tardive ; elle ne se manifeste pas au cours de la phase larvaire, mais seulement au cours de la phase juvénile, alors que la chondrification est encore active. Les capsules nasales sont bien visibles à l'âge de douze mois (figure n° 7).

A ce stade, on observe trois pièces de cartilage hyalin appliquées contre les régions latéro-externe et ventrale du sac nasal antérieur. Ces éléments, de faibles dimensions, peuvent être facilement isolés du squelette lors des dissections. Sans atteindre un grand développement, la capsule nasale se différencie chez l'adulte. Le cartilage se prolonge jusqu'à la narine externe qu'il protège. La chondrification du sac olfactif progresse de l'avant vers l'arrière, à raison d'une paire d'arcs cartilagineux externes chaque deux à trois lobes. Ces arcs forment une armature qui renforce la capsule conjonctive.

Chez le Protée, les trabécules sont normalement développées et la capsule réduite. Il est donc intéressant de remarquer que le développement de la capsule nasale ne paraît pas lié directement au développement des trabécules comme c'est le cas chez l'Alyte (Yvroud, 1966), le Pleurodèle (Burr, 1916) et l'*Ambystoma* (Higgins, 1920).

De plus, chez le Protée, la placode nasale a donné un sac nasal important sans que la capsule nasale se développe de façon correspondante. On peut donc considérer que le développement de la capsule nasale n'est peut-être pas lié à celui de la vésicule olfactive comme chez le Pleurodèle (Schmalhausen, 1939 ; Signoret, 1960 ; Corsin, 1968).

Il est curieux de constater, chez le Protée, que le développement des structures cartilagineuses des régions olfactives et optiques est lent et reste rudimentaire.

C. — Conclusions.

Pour Schreibers (1801) le Protée est dépourvu de narines. Inversement de nombreux auteurs ont avancé après Wiedersheim (1890) que le grand développement des poches olfactives et de l'appareil auditif est à mettre sur le compte de l'œil rudimentaire en tant que « condition compensatrice ». Nous souhaiterions qu'ils apportent la démonstration de cette antinomie.

Notre étude aboutit, en évitant de nous engager dans le domaine des hypothèses, à plusieurs constatations.

1 — Le sac olfactif atteint un grand développement, ce qui le rend certainement fonctionnel.

2 — Son organisation répond à un type simple.

3 — Sa croissance est lente et se poursuit encore chez l'adulte.

4 — Les premières étapes du développement suivent le rythme du développement oculaire, mais contrairement à ce qui se produit pour ce dernier, la croissance se poursuit normalement.

5 — Comme le nerf optique, le nerf olfactif s'allonge, mais son diamètre s'accroît proportionnellement.

6 — La chondrification de la capsule olfactive manifeste un retard comparable à celui de la chondrification des plaquettes cartilagineuses de la sclérotique, mais ce ralentissement est cependant moins accentué.

II. — Appareil acoustique.

A. — Développement.

L'appareil acoustique étant un organe au développement complexe, il serait hors de propos d'en étudier l'histogenèse de façon détaillée.

Pour l'embryologiste, cependant, il est intéressant de connaître les premiers stades de l'organogenèse de l'oreille. C'est ce sujet que nous allons aborder en adoptant les mêmes stades que ceux qui ont été proposés pour le développement des organes visuels et olfactifs (figures n° 3, 4, 5 et 6).

Stade 2. — L'organe auditif naît de chaque côté de la tête à partir d'une placode épiblastique épaisse. La placode comprend deux à trois strates de noyaux dont les cellules, surtout celles issues de l'ectoderme basilaire, sont très hautes. En même temps que la placode s'épaissit, la surface des téguments se déprime.

Stade 3. — La fossette auditive s'est transformée en un saccule, encore rattaché à l'épiblaste. Le sac auditif forme une masse ovoïde, creuse, aux parois épaisses (hauteur = 250 μ, largeur = 350 μ, épaisseur = 150 μ). La lumière aplatie est sensiblement perpendiculaire aux téguments. On observe cette disposition dans la région latérale supérieure de la tête, au niveau de l'encéphale postérieur qui donnera le rhombencéphale, et au-dessus du niveau d'une chorde très primitive.

Stade 4. — Le sac auditif est détaché de l'ectoderme et mesure 315 μ de hauteur et 280 μ de largeur. Il s'est transformé en une vésicule close : l'otocyste dont l'isolement est relativement précoce. L'organe auditif dont la paroi mesure une centaine de microns d'épaisseur est très chargé en plaquettes vitellines. Les cellules s'individualisent et certaines migrent ventralement pour former l'ébauche du ganglion auditif.

Stade 5. — L'otocyste qui mesure alors 370 μ de hauteur et 235 μ de largeur s'allonge dorso-ventralement. Il est coincé entre le rhom-

bencéphale et l'ectoderme dont il est séparé par du mésenchyme. La vascularisation s'organise autour de lui. La paroi de l'otocyste s'amincit ; la paroi dorsale (35 μ) est plus mince que la paroi ventrale (85 μ).

C'est à ce moment qu'apparaît une modification importante : un bourgeon du canal endolymphatique commence à se creuser au sommet de l'otocyste.

Dans la zone ventrale qui est épaisse, les cellules présentent une disposition rayonnante et s'étagent sur trois hauteurs. L'otocyste et le ganglion auditif prennent place au-dessus d'une ébauche endoblastique pharyngienne peu différenciée. Le ganglion auditif est situé en arrière de l'ébauche du ganglion de Gasser et du nerf facial. Il occupe une position interne et basale par rapport à l'otocyste et ne se prolonge pas encore jusqu'au cerveau.

Stade 6. — L'otocyste s'allonge encore dans le sens dorso-ventral (425 μ de hauteur et 180 μ de largeur) ainsi que dans le sens antéro-postérieur. Sa paroi qui s'amincit encore mesure 18 μ dorsalement et comprend une seule couche de cellules. Ventralement, elle mesure 55 μ et comprend deux à trois couches de cellules allongées perpendiculairement à la direction de la lumière.

Le canal endolymphatique se creuse, mais il est encore court. Un tractus conjonctivo-nerveux rattache le ganglion auditif aux ailes du rhombencéphale.

Stade 7. — A ce stade, l'otocyste conserve la même forme générale. Il croît encore en hauteur et mesure 445 à 550 μ, mais également en largeur et atteint 170 à 400 μ.

Le cul-de-sac endolymphatique est formé de cellules cubiques et claires. L'ouverture du canal migre de la région supérieure vers la région interne cervicale de l'otocyste.

Chez les embryons les plus différenciés correspondant à ce stade, un étranglement extéro-interne des parois de l'otocyste commence à se manifester. Il divisera l'otocyste en une partie dorsale et en une partie ventrale qui sont l'utricule et le saccule.

La veine cardinale antérieure est située au voisinage de la région basale, plus épaisse, de la vésicule otique.

Stade 8. — Le sac auditif s'accroît toujours, mais s'allonge surtout antéro-postérieurement. A ce stade, la capsule otique apparaît sous une forme fibreuse, puis elle devient cartilagineuse. La chondrification suit celle des trabécules et du squelette viscéral. Du mésenchyme fibreux, puis du cartilage, contribuent à la soudure de la capsule avec la paroi fibreuse du crâne et, grâce au cartilage parachordal à la soudure de la trabécule avec la chorde.

Le canal endolymphatique occupe une position interne et s'applique contre le cerveau. Le ganglion otique se déplace aussi vers l'intérieur. L'épaississement maculaire du saccule occupe une position basale à proximité du ganglion.

Le modelage de la région vestibulaire de l'oreille interne se poursuit. Un éperon mésenchymateux latéral externe très prononcé, puis un éperon latéral basal séparent, dans l'otocyste, une évagination ou crête supérieure et une crête externe. La crête supérieure sera à l'origine des canaux semi-circulaires antérieur et postérieur, tandis que les canaux semi-circulaires externes se formeront à partir de la crête externe.

Stade 9. — A ce stade la capsule otique est entièrement cartilagineuse. Le développement de l'oreille interne se poursuit. Les éperons épithéliaux se sont transformés en travées qui, d'une part, délimitent le canal semi-circulaire externe et, d'autre part, séparent l'utricule du saccule qui renferme une macula. Des « taches » sensorielles se différencient dans ces diverses parties.

Stade 10. — A ce stade, le cartilage capsulaire épouse la forme du canal semi-circulaire externe, des canaux semi-circulaires antérieur et postérieur et des autres formations.

Le nerf acoustique comprend trois branches nerveuses différentes, qui unissent les diverses parties sensorielles de l'oreille au cerveau.

Dans la capsule otique se creusent des foramens, qui permettent le passage des branches nerveuses du facial et de l'acoustique, ce sont les foramens acoustiques. Le canal endolymphatique sort de la capsule par un foramen endolymphatique. Il existe également des foramens pour les vaisseaux.

Le principal foramen est représenté par la fenêtre ovale dirigée latéro-ventralement et fermée par une membrane constituée de tissus fibreux. La fenêtre ovale prend place auprès du saccule et des espaces périlymphatiques et entre en contact avec eux. L'utricule et le saccule sont séparés par un sinus utriculo-sacculaire. Le saccule se prolonge vers le bas par une lagena ou canal cochléaire qui renferme une papille lagénaire. La lagena demeurera très réduite, même chez l'adulte (Retzius, 1881).

Stade 11. — La capsule otique, la paroi du crâne et la chorde sont unies par de solides formations cartilagineuses. On observe, à ce stade, une ossification périostique des régions externes antérieures et postérieures de la capsule. Les canaux semi-circulaires antérieur et postérieur sont alors séparés par des travées cartilagineuses.

Le canal endolymphatique passe, par un foramen, entre la paroi osseuse du crâne et le cerveau.

Les principales parties du labyrinthe sont constituées : l'utricule et ses canaux semi-circulaires avec leur *ampulla*, le saccule avec sa macula, un diverticule lagénaire et le récessus de la *papilla amphibiorum*. Cette dernière a été décrite chez l'adulte ; sa paroi est amincie au niveau du contact avec le canal périlymphatique (Cordier et Dalcq, 1954). Plus tard se développe la *crista acustica*.

Oreille moyenne. — Accolé à la fenêtre ovale, le cartilage columellaire s'accroît et ultérieurement s'ossifiera. Il est relié à la région

prootique par une base cartilagineuse. Un ligament suspenseur relie la columelle à un processus otique du squamosal, qui s'appuie lui-même sur le carré.

Notons que la columelle du Protée (figure n° 7) ne ressemble guère à la figure qu'en donne Hilton (1949). Cependant, elle est connectée avec le quadrato-squamosal, comme elle l'est aussi chez *Necturus, Amphiuma, Cryptobranchus* (1) et *Ambystoma* (Olson, 1966).

Stade 12. — L'ossification superficielle de la capsule se poursuit extérieurement, et aussi intérieurement. Une lame osseuse du squamosal la recouvre extérieurement et contribue à l'unir solidement au crâne (voir chapitre III, squelette céphalique). La longueur de l'oreille interne est alors égale à 26 % de la longueur de la tête (21 à 23 % chez *Necturus*), c'est-à-dire une valeur comparable à celle des autres Urodèles (voir Hilton, 1948).

B. — Conclusions.

La comparaison entre le tableau des figures 3, 4, 5, 6 et celui établi pour *Rana sylvatica* (Pollister et Moore, 1937) montre que, au stade 5 (correspondant au stade 20 de *Rana*, où le cristallin se détache de l'ectoderme), le développement de l'oreille interne du Protée est relativement aussi avancé que celui de l'oreille interne de *Rana*, mais qu'il est bien plus lent en valeur absolue (1800 heures à 12°C contre 275 heures à 10,4°C).

Les premiers stades du développement de l'oreille suivent le rythme du développement de l'œil. Vers la fin du développement, la différenciation est plus rapide car la capsule otique apparaît à l'époque de l'éclosion et la différenciation de l'oreille interne est très avancée à la fin de la vie larvaire, ainsi que l'avait déjà remarqué Wiedersheim (1890). La chondrification de la capsule otique suit le rythme de la chondrification des trabécules et du squelette viscéral, et non celui de la capsule olfactive et celui de la sclérotique.

III. —Organes de la ligne latérale au niveau de l'épiderme céphalique.

Le système de la ligne latérale est un organe de la sensibilité somatique « spéciale » qui enregistre les vibrations du milieu liquide dans lequel l'animal est plongé.

A. — Distribution des neuromastes.

Les groupements de neuromastes de la larve sont disposés comme ceux qu'à décrit Bugnon (1873) chez le Protée adulte. Cependant le système est mieux organisé et moins diffus que ne le pensait

(1) « In the case of aquatic forms or larvae, the operculum is connected with bones that support the jaws » (Hilton, 1949, 1952).

Bugnon. Il répond aux « lignes fondamentales » définies par Stensiö (1947), c'est-à-dire à la disposition réalisée chez l'embryon de *Necturus*.

Les neuromastes qui occupent une position superficielle dans la peau ne présentent pas un alignement strict ; ils sont seulement plus nombreux au voisinage des narines, des lèvres et de la région temporale. Dans l'épiderme leurs orifices sont souvent isolés, quelquefois réunis. On peut compter plus de 260 pores sur l'un des côtés de la tête de la larve, soit plus de 600 pour toute la région céphalique.

Les bourgeons sensoriels sont typiques comme ceux de *Necturus maculosus* (Charipper, 1927) et montrent des groupements préférentiellement orientés correspondant à la direction des nerfs.

En arrière de la capsule otique (figure n° 8a) un alignement de pores appartient à la ligne latérale *stricto sensu*, il est habituellement innervé par le nerf supratemporal du IX. En avant de la capsule otique et innervées par les rameaux du nerf facial (VII) on distingue une ligne antérieure otique, une ligne post-orbitaire et une ligne infra-orbitaire qui rejoint le groupement nasal postérieur. Le rameau ophtalmique du nerf facial (VII) innerve une ligne supra-orbitaire qui aboutit au groupement nasal antérieur. Innervée par le rameau hyomandibulaire du VII, une importante ligne mandibulaire (ligne divergente de Bugnon) est située à la face inférieure de la tête où elle s'écarte de son homologue. Elle se recourbe dans la région postérieure et remonte latéralement en une ligne dite préoperculaire (en avant des branchies) comprise dans le groupement de la région temporale. Au-delà de cette région, une ligne quadrato-jugale et une ligne supra-maxillaire sont bien visibles et poursuivies par une ligne orale (série marginale) le long de la lèvre inférieure. Il convient de rappeler que la ligne latérale proprement dite est innervée par le rameau latéral du nerf vague (X).

B. — Structure des neuromastes.

Les neuromastes du Protée ont été étudiés par Bugnon (1873) et par Oppel (1889).

Bugnon a décrit, de façon détaillée, l'aspect macroscopique et microscopique des organes sensitifs renfermés dans l'épiderme du Protée. Pour les mettre en évidence, il a recours à la dissociation sur lames de lambeaux d'épiderme macérés ou pris sur le vif.

Ces organes mesurent 1/10 de mm environ. Bugnon évalue leur nombre à 1500 environ pour un exemplaire adulte. Chacun d'eux se compose d'un faisceau de cellules allongées qui occupent toute l'épaisseur de l'épiderme. Les prolongements externes des cellules entrent en contact avec l'eau par un orifice ovalaire dans l'épiderme. Leurs bases reposent sur la membrane basale de l'épiderme.

Bugnon distingue quatre types de cellules :

1 — des cellules « piriformes » sensitives qui font partie du groupement central de cellules,

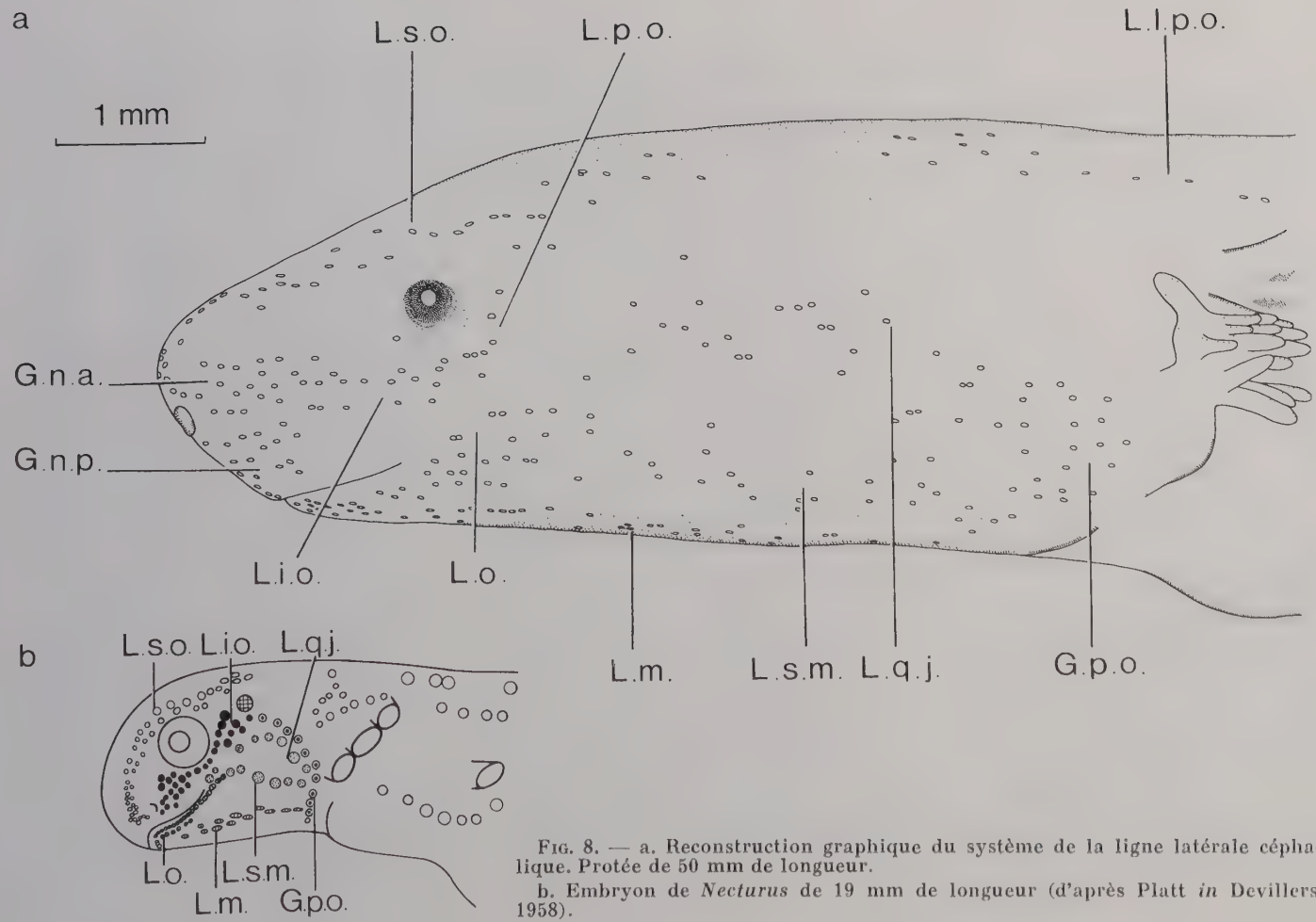


Fig. 8. — a. Reconstruction graphique du système de la ligne latérale céphalique. Protée de 50 mm de longueur.

b. Embryon de *Necturus* de 19 mm de longueur (d'après Platt *in* Devillers, 1958).

2 — des cellules sensitives « à bâtonnet », cellules du groupe central qui possèdent une longue pointe effilée,

3 — plusieurs rangées de « cellules fusiformes » prenant place autour des cellules sensitives,

4 — enfin, des « cellules tectrices » qui recouvrent le tout.

Bugnon avait soupçonné le rôle de ces organes, car, par leur structure, il les rapproche des « organes latéraux ». Aussi est-il curieux qu'il leur attribue finalement le rôle de boutons gustatifs qui seraient répandus dans tout l'épiderme.

Charipper (1927) chez *Necturus*, et Chezar (1930) chez *Siren lacertina*, *Amphiuma means*, *Triturus viridescens* et *Cryptobranchus alleganiensis*, observent aussi quatre types de cellules, mais utilisent une nomenclature différente, reprise par Bedell (1939) pour les têtards d'Anoures et les larves de Tritons. Ce sont des:

1 — « sense cells » (= cellules « piriformes » de Bugnon),

2 — « substentacular cells » (= cellules « à bâtonnet » de Bugnon) qui ne seraient pas sensitives, leur rôle étant de former un canal dans lequel se terminent les cellules sensorielles,

3 — « basal cells » (= cellules « fusiformes » de Bugnon),

4 — « mantle cells » (= cellules « tectrices » de Bugnon).

Notons que les neuromastes de *Siren lacertina*, *Amphiuma means* et *Triturus viridescens* sont plus profondément enfoncés dans les téguments que ceux du Protée. Chez ce dernier, même aux derniers stades du développement, les neuromastes demeurent en position superficielle.

Ces différents types de cellules se retrouvent chez les animaux aquatiques et chez le Protée en particulier. La nomenclature actuelle (Devillers, 1958) distingue trois types de cellules.

1 — Des cellules sensorielles. Logées entre les cellules de soutien, elles sont piriformes. Leurs noyaux sont plus superficiels que ceux des autres cellules. Ces cellules sensorielles sont plus courtes que les cellules de soutien. Leur sommet très effilé porte un cil sensible.

2 — Des cellules de soutien. Elles occupent toute la hauteur de l'organe. Leur noyau est basal et étiré. Elles s'insinuent entre les cellules sensorielles.

Chez le Protée, il paraît artificiel de distinguer les cellules de soutien des cellules basales. Les cellules basales sont aussi très allongées et leur base est élargie ; elles renferment un gros noyau et reposent sur la membrane basale de l'épiderme.

3 — Des cellules pariétales ou palléales qui forment une enveloppe épithéliale autour du neuromaste.

Chaque neuromaste est une unité sensorielle innervée par un minuscule rameau nerveux (figure g, planche III). Les nerfs se déta-

chent de la base des neuromastes ; ils traversent la basale et le conjonctif hypodermique, puis s'unissent entre eux pour former des faisceaux.

Comme c'est le cas dans tous les épithéliums sensoriels, les extrémités ciliées des cellules sensorielles prennent place entre les prolongements des cellules de soutien. Les prolongements des cellules pariétales forment un dôme au-dessus du neuromaste. Le dôme est percé par un pore central qui laisse échapper une touffe composée des extrémités apicales des cellules sensorielles et des cellules de soutien.

C. — Développement des neuromastes.

Au *stade 3*, avant l'apparition des «bourgeons sensoriels », on assiste dans l'épiblaste à la différenciation du périderme et de l'ectoderme basilaire.

Ce n'est qu'au *stade 4* que l'on observe l'épaississement de certaines parties de l'ectoderme basilaire. Ce sont des zones où prolifèrent des cellules à disposition encore anarchique. Elles présentent un aspect voisin de celui que l'on observe au stade (A) du développement des neuromastes défini par Stone (1933) pour *Ambystoma*.

Au *stade 5*, les épaississements dessinent des bandes situées latéro-dorsalement de chaque côté de la tête. Ces bandes disparaissent dans la région antérieure du corps.

Postérieurement, elles s'élargissent et semblent reliées aux placodes sensorielles otiques. Nous n'aborderons pas ici le problème, encore si discuté, de l'origine des placodes latérales.

L'ébauche du neuromaste est représentée par un épaississement dû à l'alignement et à la multiplication des cellules de l'ectoderme basilaire. Les membranes cellulaires tendent à s'organiser en forme de cupule selon une disposition analogue à celle de la figure de Stone (figure B). L'organe renferme encore beaucoup de vitellus.

Au *stade 6*, l'ectoderme comprend deux couches de cellules épithéliales pavimenteuses. Les cellules renferment encore de nombreuses plaquettes vitellines. La couche superficielle est recouverte par une lame muqueuse, qui correspond à une différenciation apicale de la cellule. La couche profonde, qui repose sur la basale conjonctivo-élastique, se place au-dessus d'un mésenchyme dermique lâche.

Les épaississements des neuromastes prennent place dans les régions latérales de la tête de façon symétrique (figure e, planche III). L'épaississement affecte les deux faces de l'épiderme, mais provient comme nous l'avons déjà dit de la multiplication des cellules situées au-dessus de la membrane basale. Ces cellules s'ordonnent de façon rayonnante autour d'une vésicule que surmontent les cellules aplaties du périderme. A ce stade les neuromastes sont comparables à ceux de la figure (C) de Stone. Pour Stone, la vésicule résulterait soit d'un retrait des cellules, soit d'une poussée plus rapide des cellules de soutien.

Au *stade 7*, les neuromastes se développent et acquièrent une structure plus différenciée. La vésicule se rapproche de la surface des téguments et s'ouvre à l'extérieur par un petit canal. La disposition rayonnante des cellules s'affirme de façon analogue à celle du stade 29 mm de *Salamandra atra* (Escher, 1925). Les cellules externes présentent une forme de croissant. Les tissus renferment encore quelques plaquettes vitellines.

Au *stade 8*, la structure des neuromastes est réalisée dans ses grandes lignes (figure f, planche III) ; elle est analogue à celle du stade (D) de Stone ou du stade 37 mm de *Salamandra*. Les cupules sensorielles ne font plus saillie dans l'hypoderme au niveau de la basale conjonctive où les mélanophores présentent une disposition normale.

Le neuromaste s'ouvre à l'extérieur par un pore superficiel entouré et rempli de mucus. Suivant la position qu'il occupe sur la tête, le neurogemme est parfois mis en communication avec l'extérieur par un canal très court.

Dans le bourgeon sensoriel, on distingue des cellules allongées et des cellules pariétales ; elles correspondent à des cellules sensorielles et à des cellules de soutien. Les cellules pariétales, qui ont une forme de croissant sont des cellules épithéliales modifiées. Les cellules pariétales externes ont un apex bourré de mucines alcianophiles.

Le noyau des cellules de soutien et des cellules sensorielles est repoussé vers le bas. Leur cytoplasme renferme des fibrilles (bien mises en évidence par la laque ferrique) auxquelles de nombreux auteurs attribuent une origine mitochondriale. L'apex de ces cellules est P.A.S. +. Les cellules sensorielles possèdent des cils noyés dans le mucus du pore ou de la lumière du canal. Nous n'avons pas observé d'enclave ou de granule coloré.

Au cours du développement larvaire et juvénile, les neuromastes entrent en relation avec les centres nerveux. Le nombre de cellules augmente et l'organe s'accroît. Les extrémités des cellules pariétales forment une capsule percée d'un pore. Ce pore s'ouvre de plus en plus largement, tandis que les extrémités des cellules sensorielles et des cellules de soutien forment un plateau. Les téguments croissent normalement et sont vascularisés. Une couche hypodermique conjonctive épaisse se développe.

D. — Conclusions.

Il convient de souligner que les neuromastes du Protée adulte demeurent superficiels comme aux premiers stades du développement. Le système neuro-sensoriel latéral ne montre aucune spécialisation et correspond à un type classique simple, propre aux Vertébrés aquatiques, tel que Stensiö l'admet en prenant comme exemple le jeune *Necturus* (figure n° 8 b).

RÉSUMÉ DE LA PREMIÈRE PARTIE.

Le développement des organes des sens.

Organogenèse de l'œil.

En dépit de nombreuses hypothèses, le développement des yeux du Protée demeurait pratiquement inconnu.

Les premiers stades du développement indiquent que la morphogenèse de l'œil suit les règles embryogéniques normales. L'induction de type archencéphalique s'exerce au niveau antérieur de la plaque neurale. Puis la vésicule optique s'évagine à partir du diencéphale primitif. Progressivement, la vésicule se transforme en cupule optique secondaire. Cette cupule induit la formation d'un cristallin à partir de l'ectoderme. Enfin, grâce à une « induction » de troisième ordre, la cornée dermoïde s'affine et devient transparente.

A la fin du développement embryonnaire, l'œil du Protée acquiert un caractère plus original. C'est le moment où se manifestent des phénomènes de ralentissement de la croissance, de migration anatomique, et d'involution.

La différenciation et la croissance de la couche rétinienne se poursuivent de façon peu sensible. Le nombre de cellules rétiniennes peut quadrupler en dix à vingt ans. L'épithélium pigmenté de la rétine conserve la faculté de régénérer un cristallin. L'apparition de plaquettes cartilagineuses dans les enveloppes de l'œil est tardive.

L'œil s'enfonce dans les tissus céphaliques. Des éléments conjonctifs s'intercalent entre lui et la base de l'ectoderme, puis ultérieurement entre lui et l'hypoderme. On observe aussi un déplacement rostro-caudal, car l'œil est tout d'abord antérieur par rapport au processus anté-orbitaire, puis il se trouve au-dessus, enfin il occupe une position postérieure.

L'involution de la cornée dermoïde se traduit par une opacification et par un épaississement progressif de l'ectoderme sus-oculaire. Le cristallin subit une croissance énantiométrique qui peut conduire à sa disparition chez les individus sub-adultes.

Le développement général de l'embryon de Protée est plus lent que celui de l'embryon de *Necturus*, autre *Proteidae*, mais le développement de l'ébauche oculaire est encore plus lent.

La dissociation entre le destin des dérivés neuroblastiques et ectoblastiques de l'œil débute au cours des derniers stades embryonnaires ; elle se poursuit et se confirme à la fin du développement larvaire. Si le développement initial est morphogénétiquement normal, la suite du développement montre le rôle que peuvent jouer les différences de rythme morphogénétique dans l'évolution de l'œil.

DÉVELOPPEMENT CORRÉLATIF DES ORGANES SENSORIELS.

Appareil olfactif.

L'organisation du sac olfactif répond à un type simple. Il atteint un grand développement qui le rend fonctionnel.

Sa croissance est lente et se poursuit encore chez l'adulte. La chondrification de la capsule olfactive manifeste un retard comparable à celui de la formation des plaquettes cartilagineuses de la sclérotique. Les premières étapes du développement suivent le même rythme que le développement oculaire, mais, contrairement à ce qui se produit pour ce dernier, la croissance se poursuit normalement. Le nerf olfactif s'allonge comme le nerf optique, mais à l'inverse de ce dernier son diamètre s'accroît proportionnellement.

Appareil acoustique.

Le développement de l'appareil acoustique a été suivi et figuré.

La comparaison entre le développement de l'oreille du Protée et le développement de l'oreille de *Rana sylvatica* montre que, au stade où le cristallin se détache de l'ectoderme, le développement de l'oreille interne du Protée est aussi avancé que celui de l'oreille interne de *Rana*, bien qu'il soit plus lent en valeur absolue.

Les premiers stades du développement de l'oreille suivent le rythme du développement de l'œil mais la fin du développement est plus rapide. La capsule otique apparaît à l'époque de l'éclosion et la différenciation de l'oreille interne est très avancée à la fin de la vie larvaire. La chondrification de la capsule otique suit le rythme de la chondrification des trabécules et du squelette viscéral, et non celui de la capsule olfactive et de la sclérotique.

Organes de la ligne latérale dans l'épiderme céphalique.

La structure et la distribution des neuromastes, dont le développement est suivi des premiers stades embryonnaires jusqu'à l'état adulte, sont décrites et figurées.

Il convient de souligner que les neuromastes du Protée adulte demeurent superficiels comme aux premiers stades de leur développement.

Le système neuro-sensoriel latéral ne montre chez le Protée aucune spécialisation. Il correspond au type fondamental propre aux Vertébrés aquatiques, tel que Stensiö le définit en prenant comme exemple l'embryon de *Necturus*.

DEUXIÈME PARTIE.

L'ŒIL CHEZ LE PROTÉE LARVAIRE, JEUNE ET ADULTE.

Dans la seconde partie de ce mémoire sont étudiées l'organisation céphalique et les relations entre l'œil et l'orbite. Les diverses parties constitutives de l'œil, cornée dermoïde, rétine ciliaire, iris, cristallin, corps vitré, sclérotique, choroïde, rétine photosensible, rétine nerveuse et tractus optique, sont décrites.

Chapitre III.

GRANDS TRAITS DE L'ORGANISATION CÉPHALIQUE.

I. — Introduction.

Il est malaisé de comprendre les relations qui existent entre un organe sensoriel comme l'œil et le reste du corps, si l'on ne possède pas quelque idée de l'anatomie céphalique de l'animal. Il existe une monographie, de caractère très général due à Configliachi et Rusconi (1819) pour l'adulte, une excellente description du squelette due à Dolivo-Dobrovolsky (1922) et une étude du système nerveux par Benedetti (1933), les autres travaux étant fragmentaires.

Les études passées ont toujours été grevées par l'insuffisance quantitative du matériel. Aussi lorsque l'on examine les données acquises sur l'organisation céphalique du Protée, on est conduit à recon-

naître qu'une révision de nos connaissances et un travail destiné à les compléter sont nécessaires, et ceci sans envisager la céphalogenèse pour laquelle les documents sont extrêmement rares.

L'intérêt anatomique, ontogénétique et phylogénétique de cette étude n'était pas sans exciter notre curiosité. Le matériel provenant des élevages du Laboratoire souterrain, accumulé au cours des années, rendait possible la réalisation de ce travail.

Pour résister à cette tentation et pour ne pas sortir du cadre de l'étude de la dégénérescence de l'œil, nous nous sommes fixé des limites bien précises. Désirant décrire rapidement l'organisation céphalique du Protée, nous nous sommes surtout adressé à de jeunes animaux de huit mois à un an, dont les reconstructions graphiques donneront mieux qu'un texte, volontairement succinct, une idée précise. Ces stades ont été choisis parce qu'ils ont l'avantage, les grandes lignes de l'organisation étant fixées, de ne pas alourdir notre description, qui devrait tenir compte des variations et de la complexité que l'on rencontre chez l'adulte.

Cette description permettra de replacer l'œil dans son contexte, au moment où se manifestent les phénomènes de dégénérescence qui lui donneront un caractère si particulier.

II. — Squelette céphalique.

Afin de rendre plus claire la distinction entre les différents éléments du crâne, nous adopterons les subdivisions ci-dessous, sans souci de l'origine de ces éléments.

A. — Neurocrâne.

Le crâne du Protée est plus allongé et moins massif que celui de bien d'autres Urodèles. Le type crânien est platytrabique ou platybasique (les trabécules restant distinctes), cette structure étant liée à la prédominance d'un cerveau antérieur olfactif bien développé et à un cerveau moyen réduit.

On constate le faible développement des capsules olfactives et optiques cartilagineuses. L'absence des cartilages sclérotiques est fréquente et celle des piliers cartilagineux de l'orbitosphénoïde, régulière.

Chez les Urodèles, la partie antérieure du cartilage orbitaire qui s'ossifie constitue habituellement une grande partie de la paroi du crâne. Ces pièces du squelette étant absentes chez le Protée, on observe une extension du pariétal vers le bas ; cette pièce vient prendre appui sur les trabécules.

1. *Chondrocrâne et crâne primordial.*

a. Trabécules crâniennes (figure n° 9).

Ces baguettes symétriques forment le plancher du crâne primordial ; elles constituent la base du crâne ; elles sont latérales par rapport au parasphénoïde.

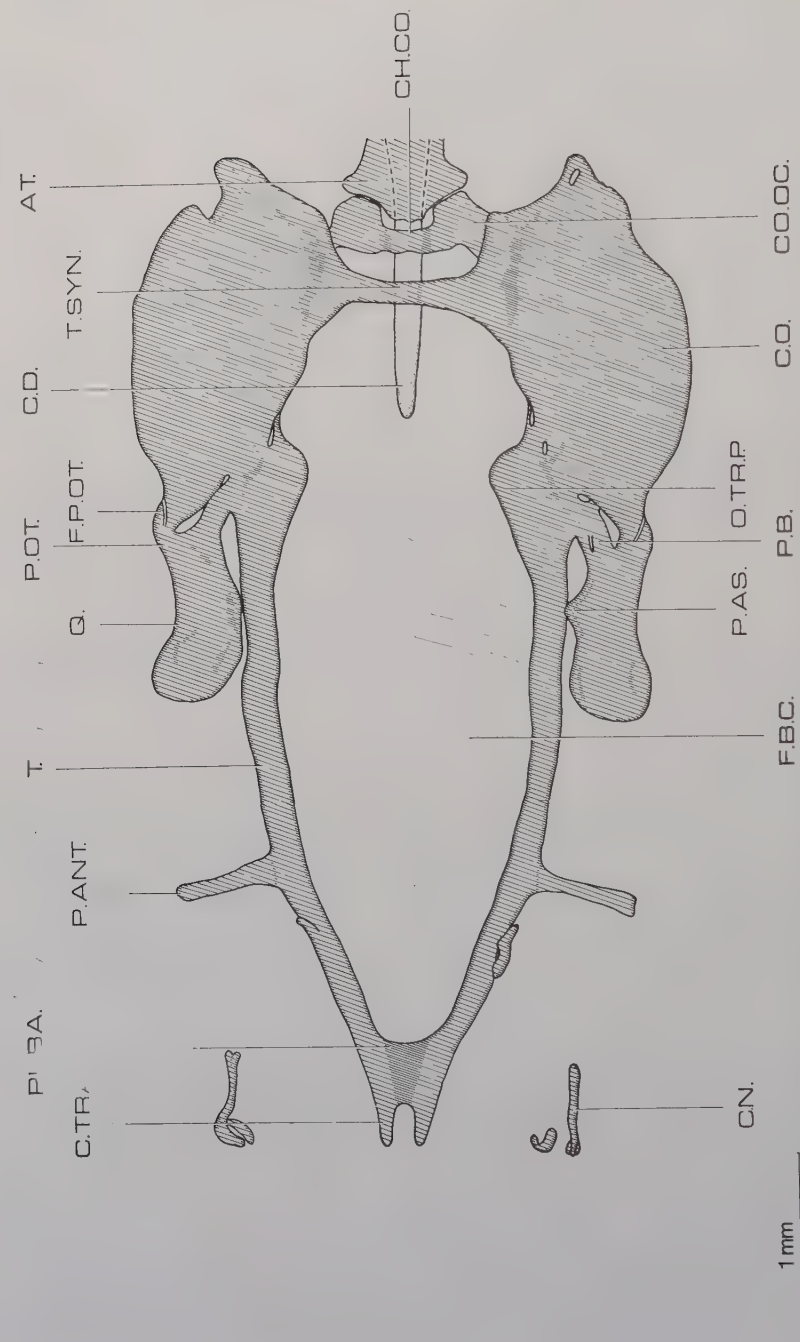


Fig. 9. — Reconstruction graphique du squelette enchondral. Vue dorsale. Jeune Protée de 65 mm de longueur. Les parties ossifiées du squelette n'ont pas été représentées, se reporter aux figures 7, 10 et 11.

Les trabécules entièrement cartilagineuses chez les jeunes larves, s'ossifieront dans leur région antérieure en avant du processus anté-orbitaire. Dans cette région les trabécules servent de support à un procès vertical, situé en arrière de la fenêtre olfactive. Ce procès, d'abord cartilagineux, s'ossifie ensuite. Par contre, il n'y a point de cartilage orbitaire.

Rostralement les trabécules sont soudées. Postérieurement, la région trabéculaire est aplatie ; elle est ossifiée et largement soudée à la capsule otique.

b. Processus anté-orbitaire.

Chez l'adulte, le processus anté-orbitaire marque la limite antérieure de l'orbite ; mais ce n'est pas le cas chez la larve où c'est le processus post-olfactif qui joue ce rôle.

Chez le jeune animal, le cartilage anté-orbitaire est attaché à la trabécule de façon lâche par des tissus fibreux. Ce tissu est chondrifié chez l'adulte, ce qui rend la jonction plus solide.

Hawes (1946) pense que son extrémité est normalement recourbée vers l'avant, ainsi que le montre aussi notre figure. Mais chez un certain nombre de larves et d'adultes, elle est recourbée vers l'arrière (Durand, 1963). Ainsi faut-il admettre que cette disposition est variable.

c. Capsules nasales.

Les capsules nasales enveloppant les sacs olfactifs sont généralement bien développées chez les Urodèles ; elles sont en continuité avec les trabécules. Chez le jeune Protée, on observe seulement trois petites pièces cartilagineuses appliquées contre la région latéro-externe et ventrale du sac nasal antérieur. La capsule se développe chez le Protée adulte, mais reste néanmoins rudimentaire (voir chapitre II : Appareil olfactif). Les éléments cartilagineux, de faibles dimensions (figure c, planche III), se séparent du squelette au cours des dissections ; aussi n'avaient-ils point été décrits. Nous reconnaîtrons que le développement de la capsule nasale n'est pas lié de façon constante à celui de la vésicule olfactive, comme on l'a souvent admis.

d. Capsules otiques.

Dans la capsule otique, on distingue trois régions : une région pro-otique ossifiée, une zone cartilagineuse, une région post-otique également ossifiée. Dans la zone cartilagineuse, au niveau de la fenêtre ovale et en arrière du passage du nerf latéral du facial VII, on distingue l'*operculum* et la columelle. La capsule est reliée à la base des condyles occipitaux par une pièce cartilagineuse ; elle est rattachée dorsalement à une partie cartilagineuse qui s'ossifie pour donner le *tectum synoticum*. Dolivo-Dobrovolsky (1922) pense que le *tectum synoticum* de l'adulte est complètement indépendant des capsules otiques. On observe pourtant, chez la larve, deux liaisons ventrale et dorsale de la capsule otique au crâne, constituant à ce

niveau une boîte solide. De plus, capsule otique et trabécule sont solidement réunies par une travée cartilagineuse qui s'ossifie avec l'âge, de façon synchrone avec les parties pro-otique et post-otique.

e. Carré.

Le carré qui reconnaît probablement une origine viscérale, est fortement relié au chondrocrâne. Cette pièce cartilagineuse importante sert de support à la mâchoire. L'ossification dermique superficielle s'accroît avec l'âge de l'animal, n'épargnant que les extrémités articulaires. Le carré s'appuie ou s'attache au crâne par ses processus ascendant, otique et basal. Pour Dolivo-Dobrovolsky, ces processus resteraient rudimentaires, il n'y aurait pas autostylie car ils ne se lieraient pas au crâne neural.

L'observation montre qu'il n'en est pas ainsi chez les larves examinées. Le processus ascendant, robuste expansion dorsale du carré, s'appuie sur un bourrelet du pariétal. Comme dans une articulation, les deux pièces sont reliées par de nombreuses fibres. Ce processus ascendant joue aussi un rôle important dans la délimitation du *cavum epiptericum* : espace extracrânien ouvert à l'avant et à l'arrière. La limite inférieure est constituée par l'ossification trabéculaire. Le *cavum epiptericum* qui renferme les ganglions de Gasser et acoustico-facial permet la sortie de nombreux troncs nerveux.

Le processus otique du carré est coincé entre le processus dorsal du squamosal à l'extérieur et l'extrémité pro-otique cartilagineuse puis osseuse de la capsule, à laquelle le processus otique est soudé par du cartilage.

Hawes (1946) ne voit pas le processus basal et conclut à son absence. Nous l'avons retrouvé chez la larve où il prolonge le carré vers l'arrière ; il est soudé sur la région trabéculaire postérieure par du fibro-cartilage.

De plus, le carré lui-même est soutenu par le squamosal qui s'appuie très fermement sur la capsule otique.

D'autre part, le carré à sa partie antéro-interne noue des relations avec l'extrémité postérieure du ptérygo-palatin. Aussi, cette pièce essentielle de l'articulation mandibulaire paraît être maintenue élastiquement, mais très solidement sur le crâne.

f. Région occipitale du crâne.

En ce qui concerne cette région nous avons adopté la terminologie usuelle, bien que, comme l'avait envisagé Dolivo-Dobrovolsky, à la place de *tectum synoticum* on puisse utiliser le terme de *tectum interoccipitale* : cet os qui protège le myélencéphale est supporté par les os occipitaux, qui eux-mêmes s'élargissent à leur base et portent les condyles.

Ici donc, la voûte cartilagineuse est réduite au *tectum synoticum*. Ce dernier n'est pas aussi indépendant des capsules otiques que le pense Dolivo-Dobrovolsky car il présente deux liaisons ossifiées avec ces dernières. Par ailleurs, il y a soudure des régions occipitales avec le parasphénoïde.

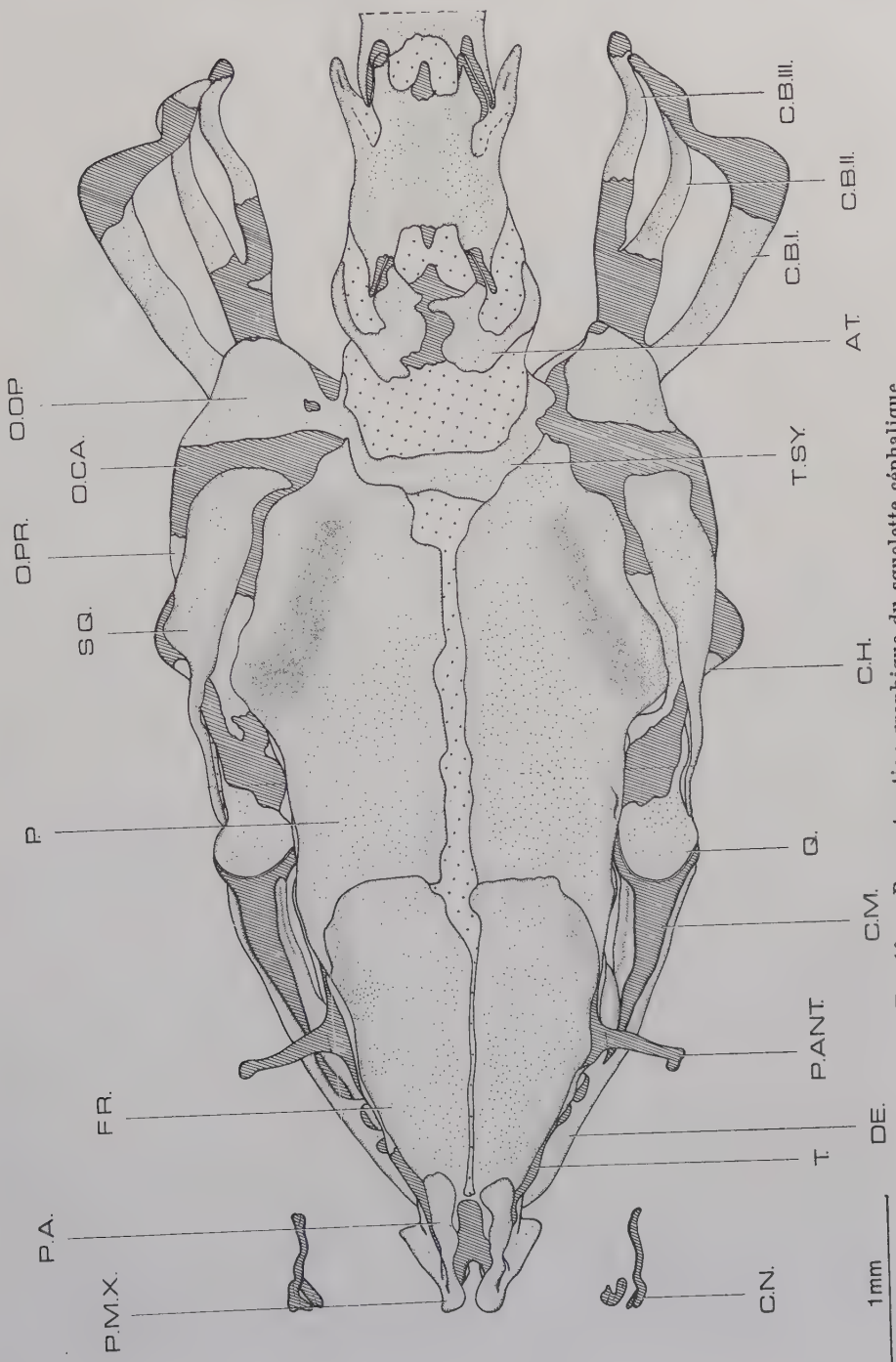


Fig. 10. — Reconstruction graphique du squelette céphalique. Vue dorsale. Jeune Protée de 65 mm de longueur.

2. *Ostéocrâne.*

L'ostéocrâne correspond principalement aux os d'origine dermique (os de membrane), mais aussi aux os d'origine enchondrale (os de cartilage), par exemple les exoccipitaux, le pro-otique, le carré... déjà cités, car essentiellement constitués par du cartilage chez la larve de Protée.

Nous envisagerons ici les os de membrane (figures n° 7, 10 et 11).

a. Le prémaxillaire.

C'est un os pair qui constitue la zone la plus antérieure du crâne. Vers le haut son processus ascendant recouvre le frontal. Ventralement, en avant du vomer, il porte des formations dentaires.

b. Vomer.

A la mâchoire supérieure le vomer est aussi un os pair qui porte des dents. Il est situé au plafond de la cavité buccale sous les trabécules antérieures et le parasphénoïde. Il se termine dans la région orbitaire, alors qu'extérieurement commence le ptérygo-palatin. Comme le parasphénoïde cet os est tôt différencié.

c. Ptérygo-palatin.

Comme les os précédents, c'est un os pair de la mâchoire qui se trouve au plafond de la cavité buccale. L'extrémité antérieure correspondant au palatin porte des dents qui font face à celles du splénial. Chez l'adulte, un faible sillon sépare les parties palatines et ptérygoïdes. L'extrémité postérieure du ptérygoïde s'unit par une anastomose fibreuse à la face interne du carré.

d. Squamosal.

Cet os pair gaine extérieurement le cartilage du carré. Il possède un processus postéro-dorsal très important et aussi un processus postéro-ventral, mais pas d'expansion antéro-dorsale, car ici l'arc fronto-squamosal fait défaut.

e. Parasphénoïde.

Le parasphénoïde est une mince pièce osseuse impaire qui constitue le plancher de la boîte crânienne. Il est recouvert antérieurement par le vomer ; latéralement il s'appuie sur les trabécules et postérieurement, il se soude en position parachordale.

f. Frontal.

C'est un os pair dont la suture antérieure se fait avec le processus ascendant du prémaxillaire ; latéralement une suture transverse l'unit à l'aile orbitaire du pariétal et postérieurement au pariétal lui-même. Les frontaux qui se recouvrent réciproquement chez l'adulte (synostose) ne se recouvrent pas encore chez la larve où la jointure médio-dorsale reste fibreuse (fibro-conjonctif de la synarthrose). Le frontal participe à la constitution du toit de la boîte crânienne mais, chez le Protée, son extension est moindre que celle du pariétal con-

trairement à ce qui existe chez le Pleurodèle. Frontal et pariétal sont ossifiés à l'âge de deux mois.

g. Pariétal.

Comme nous l'avons vu, la pièce majeure du plafond crânien est l'os pair du pariétal qui forme aussi une très grande partie de la paroi de l'orbite : l'aile orbitaire du pariétal.

Il y a ici parallélisme entre la morphogenèse normale du pariétal chez le Protée et la morphogenèse du frontal chez le Pleurodèle, après ablation de l'ébauche optique au stade du bourgeon caudal (Corsin, 1966, 1968). En effet, le frontal chez le Pleurodèle et le pariétal chez le Protée, qui ont une disposition sensiblement voisine au-dessus de l'orbite, ont tendance à s'étaler latéralement. Le cartilage orbitaire ne se formant pas, le frontal ou le pariétal s'étendent vers le bas. Chez le Protée le pariétal s'étend jusqu'à la trabécule et même jusqu'au parasphénoïde.

L'aile orbitaire du pariétal au-dessus des trabécules porte un bourrelet osseux ; elle est percée par le foramen optique.

Le processus orbitaire du pariétal remonte le long de la capsule otique, laissant un *foramen prooticum* : passage des nerfs acoustico-faciaux. Un repli osseux sert d'appui au processus ascendant du carré ; d'autre part, l'expansion dorsale du squamosal et le processus otique du carré sont réunis par une soudure fibreuse.

Ainsi, la croissance du pariétal est-elle allométrique majorante par rapport à celle des os crâniens.

Remarques.

A propos du neurocrâne nous formulons quelques remarques.

1. On observe un allongement général des os, et même une croissance allométrique majorante pour certains d'entre eux, comme le pariétal, le frontal et le processus ascendant du prémaxillaire.

2. On note la stabilité du chondrocrâne, sauf dans les régions nasale et orbitaire.

3. L'ossification enchondrale est limitée.

4. Les os dermiques se différencient avant le deuxième mois, alors que les os de cartilage ne sont pas différenciés au cours de la vie larvaire.

5. Les os d'origine dermique qui se différencient en dernier chez le Pleurodèle (nasal, préfrontal, maxillaire) sont absents chez le Protée.

6. Cette étude montre le grand développement des os de membrane et le faible développement des os de cartilage.

Pour Schreiber (1931, 1933) cette croissance très lente de l'ossification enchondrale serait à mettre en parallèle avec le rôle de la thyroïde et de l'hypophyse : « la deficienza della azione tiroidea sul soma del Proteo si rivela molto evidente con la completa assenza di fenomeni endocondrali nell 'ossificazione degli arti mentre l'ossificazione periostale (ipofisaria) è integra ».

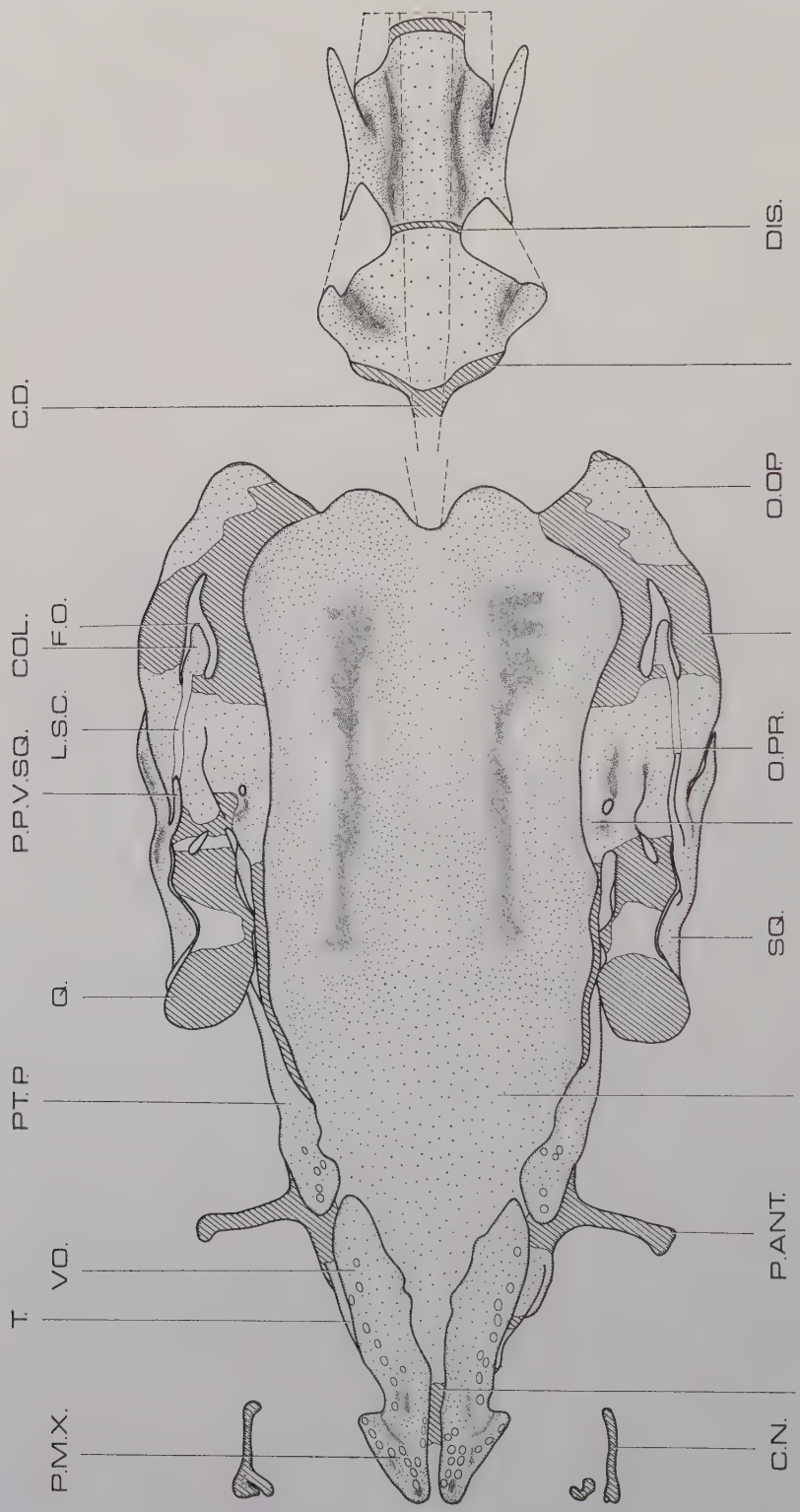


Fig. 11. — Reconstruction graphique du squelette céphalique. Vue ventrale intéressant aussi l'atlas et les premières vertèbres. Jeune animal de 65 mm de longueur.

7. Dolivo-Dobrovolsky (1922) et Hawes (1946) pensent que le crâne du Protée montre un certain nombre de caractères embryonnaires, indiquant que son développement arrêté assez tôt, est caractéristique de l'état néoténique et que le Protée représente une larve adulte par analogie avec l'embryon de *Necturus*. Quelques expériences, et aussi le fait que l'ossification de certaines parties du squelette se poursuit au cours de la vie larvaire et jusqu'à la fin de la vie juvénile, nous inclineraient à voir plutôt l'organisation osseuse du Protée bâtie suivant un schéma général simple dont le développement est très lent.

B. — Squelette viscéral et hyobranchial (figure n° 12).

1. *Arc mandibulaire.*

a. Dentaire.

L'os dentaire pair est une pièce importante de la mâchoire inférieure. A son extrémité antérieure il porte une rangée de dents qui font face à celles du vomer.

b. Splénial (coronoïde ou operculaire).

Le splénial est un os pair qui se trouve à la face interne de la mandibule et porte aussi un groupe de dents.

c. Angulaire.

C'est une pièce osseuse paire qui gaine la face postérieure et inférieure du cartilage de Meckel ; il présente une expansion sur laquelle s'attachent les fibres tendineuses du muscle abaisseur de la mâchoire.

d. Cartilage de Meckel.

C'est une pièce paire qui sert d'armature à la mandibule car elle porte l'angulaire et le dentaire. Son rôle essentiel est d'articuler la mandibule avec le carré. Les deux faces articulaires épiphysaires restent cartilagineuses et sont séparées par une cavité articulaire ou poche synoviale ; elles sont entourées par une capsule de fibres ligamentaires. L'articulation est donc une diarthrose.

2. *Squelette hyobranchial.*

Nous nous bornerons à signaler ici les principales pièces de ce squelette qui comporte trois arcs, encore que Wiedersheim (1890) ait trouvé des traces d'un quatrième épibranchial.

a. La copula médio-ventrale réunit les diverses pièces du squelette hyobranchial. Antérieurement, la copula I ou basibranchial sert d'appui, elle est réunie par du fibro-cartilage aux deux cératohyaux. La base des cératohyaux est constituée par les hypohyaux cartilagineux. La copula s'élargit ensuite et, par une amphiarthrose cartilagineuse, s'unit d'une part avec les hypobranchiaux I et d'autre part avec la copula II ou copulostyle.

b. L'arc hyoïdien débute par un hypohyal cartilagineux peu différencié du cératohyal ossifié en surface et qui se termine en massue

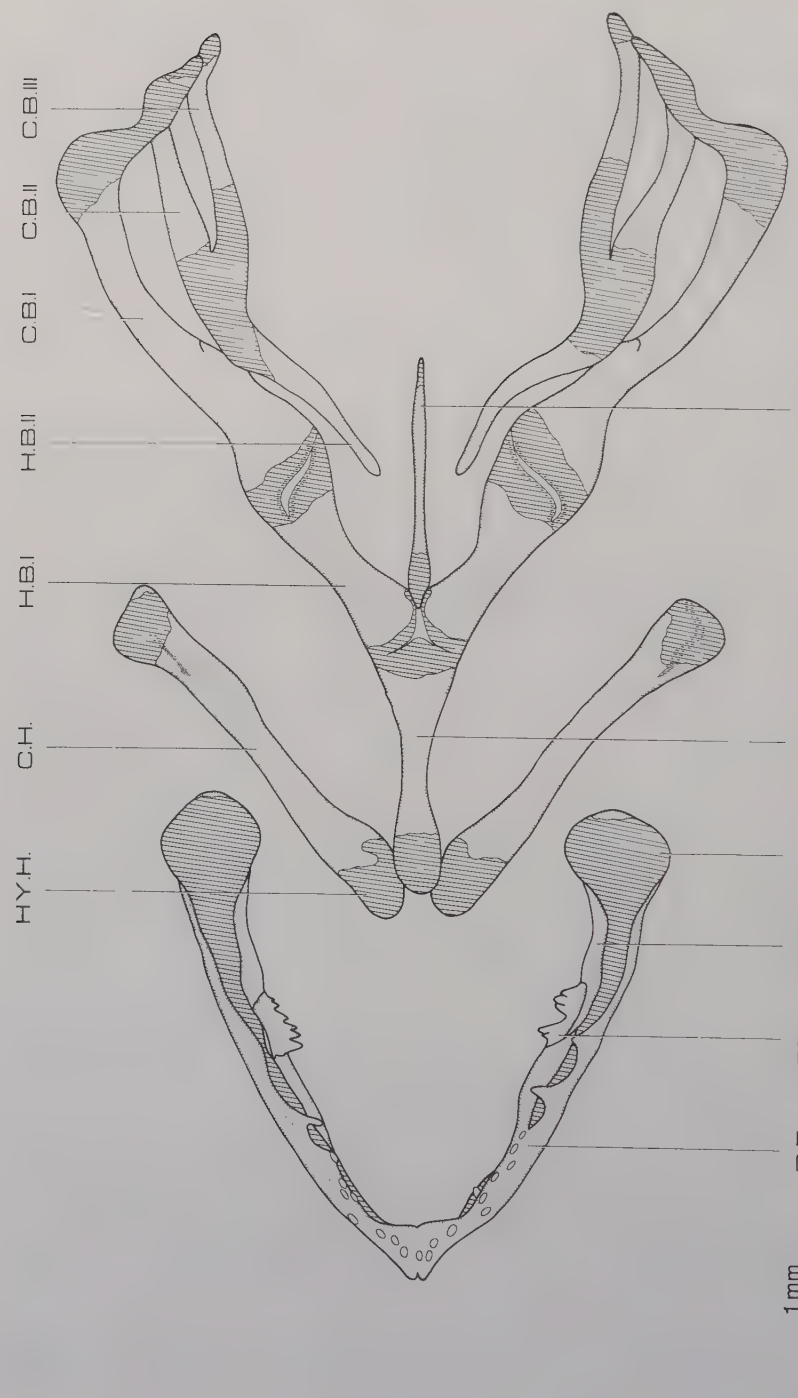


Fig. 12. — Reconstruction graphique du squelette viscéral et hyobranchial. Vue dorsale. Jeune animal de 65 mm de longueur.

en arrière du processus basal du carré. Cette extrémité est cartilagineuse chez la larve âgée et le restera chez l'adulte.

c. L'arc branchial I est formé à la base par un solide hypobranchial I ossifié. L'hypobranchial est relié par une amphiarthrose cartilagineuse au cératobranchial I. Le cératobranchial I ossifié est le plus important des arcs branchiaux. Son extrémité cartilagineuse est en continuité avec celle du cératobranchial II.

d. Le deuxième arc branchial comprend un hypobranchial II ossifié qui s'appuie par sa région postérieure cartilagineuse sur la base du cératobranchial I. Toujours par une amphiarthrose cartilagineuse on passe au cératobranchial II ossifié, dont l'extrémité supérieure est cartilagineuse.

e. L'arc branchial III s'appuie sur cette même amphiarthrose. Cet arc est réduit au cératobranchial III qui est ossifié. L'extrémité cartilagineuse du cératobranchial III n'est pas réunie à l'extrémité du cératobranchial II.

Remarques.

Il y a ici persistance du copulostyle fortement réduit lors de la métamorphose chez bien des Urodèles où les cératobranchiaux II, III et IV disparaissent.

On observe chez les Protées jeunes et adultes des pièces ossifiées comme celles qui apparaissent après la métamorphose du Pleurodèle.

Cuvier (1807) avait déjà remarqué que : « l'appareil osseux qui porte les branchies est beaucoup plus dur que nous l'avons trouvé dans la sirène et dans l'axolotl et offre quelque différence de composition ». Configliachi et Rusconi (1819) expriment des vues analogues et, de ce fait, tiennent le Protée pour un animal « parfait ». Cette hypothèse, après un long oubli où le Protée est considéré comme un animal néoténique, sera reprise par Vandel (1959, 1966) qui s'appuie sur des arguments physiologiques.

On remarque aussi une certaine convergence dans la disposition de l'hypobranchial II qui s'appuie à la fois sur la copula, par des fibres, et sur la base du cératobranchial I. On pourrait comparer les grandes lignes de la structure du squelette hyobranchial d'un Protée de 65 mm et la structure de celui du Pleurodèle au cours de la métamorphose (stades B à E de Eyal-Giladi, Hefzibah et Nira Zinberg, 1964).

Cet ensemble de caractères ne semble pas confirmer les vues de Dolivo-Dobrovolsky et de Hawes en ce qui concerne l'état néoténique du squelette crânien du Protée.

III. — Musculature céphalique.

Introduction.

La musculature céphalique, exception faite des muscles extrinsèques de l'œil, est décrite en suivant la reconstruction graphique (figure n° 13) dessinée à partir de coupes sériées.

Dans le cadre de ce travail nous insisterons plus particulièrement sur les muscles de l'orbite.

La musculature a été étudiée chez des animaux dont l'âge est compris entre l'éclosion et deux ans.

Nous adopterons la terminologie utilisée par Hilton (1957) et par Signoret (1960). Cette terminologie découle des études de Francis (1934) et de Edgeworth (1935). Comme le note Hilton, il s'avère qu'il existe une plus grande uniformité dans la structure des muscles de la tête des Urodèles que ne le laisserait penser la terminologie employée dans le passé.

A. — Muscles de l'orbite.

Les muscles de l'orbite du Protée sont plus nombreux que ceux du Pleurodèle où ne seraient présents que le muscle abaisseur de la mâchoire, le muscle élévateur externe de la mâchoire, et le muscle élévateur interne de la mâchoire.

Hawes (1946) distingue chez le Protée adulte des muscles élévateurs de la mâchoire, antérieurs, extérieurs et postérieurs.

Nous conservons ces noms en groupant les muscles en :

— mucles élévateurs externes de la mâchoire : antérieur, médian, postérieur ;

— muscles élévateurs internes de la mâchoire : antérieur, médian, postérieur ;

— muscle abaisseur de la mâchoire (voir la figure a, planche IV).

1. *Les muscles élévateurs externes de la mâchoire* (*musculus levator mandibulae externus*).

Ce sont des muscles pairs qui s'insèrent dorsalement sur le crâne et ventralement sur le dentaire et l'angulaire qui gainent le cartilage de Meckel.

a. Le muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire (M.e.e.a).

Son insertion sur la mandibule est plus antérieure que celle des muscles élévateurs externes moyen et postérieur.

Ce muscle s'attache dorsalement, sur une expansion postérieure du squamosal, latéralement à la capsule otique. L'attache prend place au-dessous de la partie dorso-latérale du muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire et au-dessus de l'attache du muscle dépresseur de la mâchoire.

A leur point de départ les fibres musculaires sont horizontales ; plus loin, le muscle s'incline vers le bas formant un angle de 30° avec l'axe horizontal. On le suit à l'extérieur du cartilage pro-otique, au-dessus des racines jugulaires du nerf facial, puis à l'extérieur du *foramen prooticum*. On l'observe, par la suite, au-dessus du nerf ophtalmique profond V_3, du cartilage ptérygo-carré, et au-dessous du muscle élévateur interne antérieur de la mandibule.

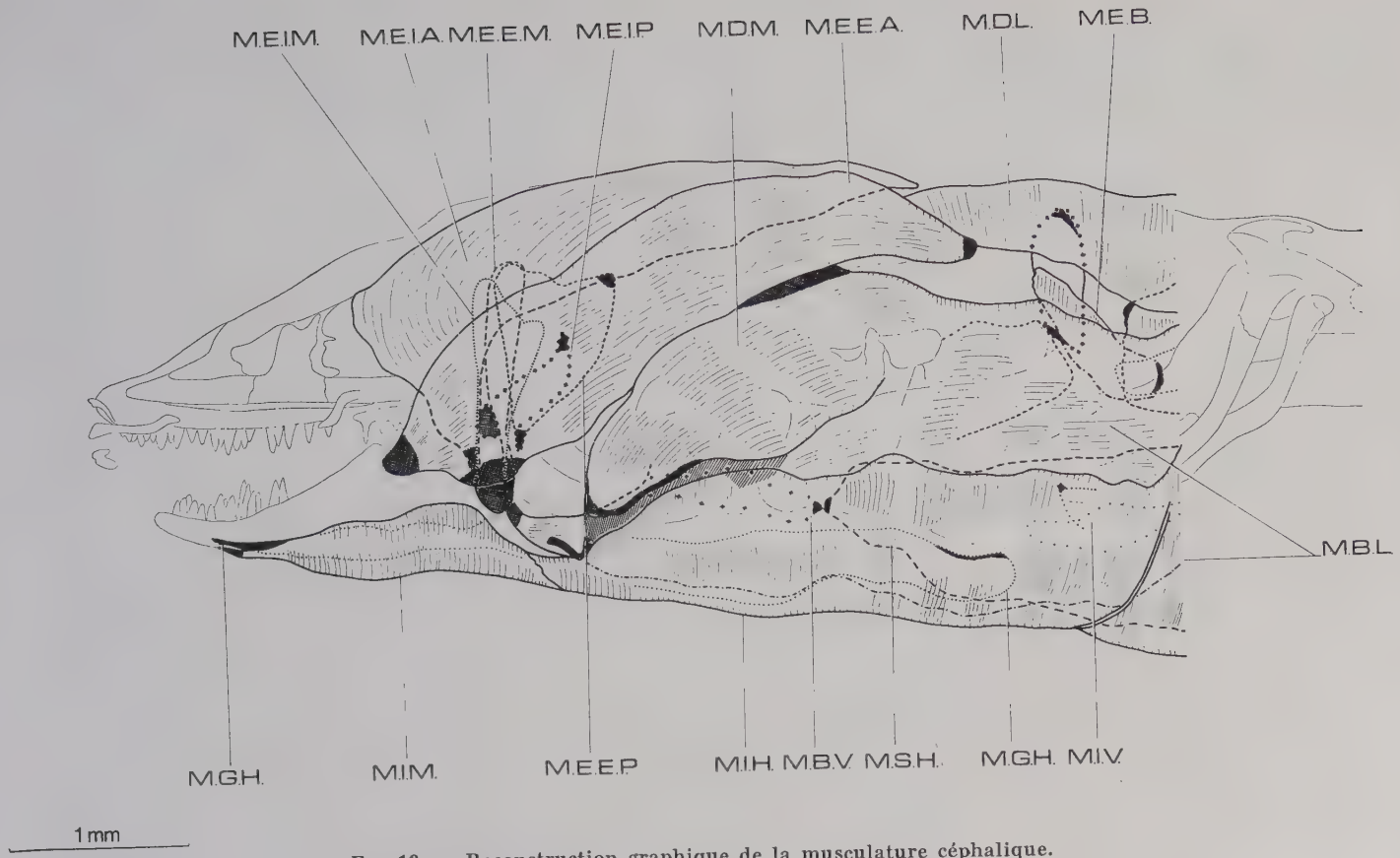


FIG. 13. — Reconstruction graphique de la musculature céphalique.
Vue latérale. Protée de 65 mm de longueur.

Ce muscle est innervé par une branche du nerf V_3. Rostralement, le muscle est suivi intérieurement par le rameau maxillaire du trijumeau V_2 et le rameau ophtalmique superficiel du facial. Plus rostralement encore ces nerfs passeront au-dessus de lui.

Il descend ensuite ventralement. Le muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire envoie des fibres qui s'insèrent à la face interne de la gaine conjonctive (*perimysium* externe) du muscle élévateur externe antérieur (figure a, planche IV).

En arrière du globe oculaire, le muscle s'amincit ; il se prolonge par un long tendon qui s'insère à la face supérieure de la mandibule, sur une crête de l'os dentaire.

Chez la très jeune larve, l'insertion tendineuse, non complètement différenciée, se confond avec celle du muscle élévateur interne antérieur.

On ne peut pas vraiment parler d'insertion sur la face externe de la mandibule comme chez le Pleurodèle (Signoret, 1964), mais plutôt d'insertion médiane sur la mâchoire. Cependant, le muscle élévateur externe antérieur est externe par rapport au muscle élévateur externe postérieur. Nous conserverons pour maintenir la correspondance des muscles le terme d'élévateur externe antérieur.

b. Le muscle élévateur externe médian de la mâchoire (M.e.e.m.).

C'est un muscle pair de petite taille, qui s'attache dorsalement sur la ligne de suture du frontal et du pariétal. Sous le muscle élévateur externe antérieur il descend verticalement dans l'orbite, et il s'insère sur une crête externe de l'angulaire.

c. Le muscle élévateur externe postérieur de la mâchoire (M.e.e.p.).

C'est un muscle pair qui s'attache sur le processus de l'aile orbitaire du pariétal, en avant du processus ascendant du carré.

Ce muscle est moins important en volume que le muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire. Il se dirige à l'intérieur de l'orbite vers l'avant et vers l'extérieur, sous les nerfs V_2 et VIIs.o. (rameau maxillaire du nerf trijumeau et nerf ophtalmique superficiel) et au-dessus du nerf ophtalmique profond V_1 et de la trabécule. On peut le suivre entre le muscle élévateur interne postérieur de la mâchoire et le rameau mandibulaire V_3 du nerf trijumeau. Il s'insère par un faisceau tendineux comprenant des fibres élastiques et conjonctives sur le fibro-cartilage de transition avec l'os de membrane angulaire. L'insertion se fait sur la face externe de la mandibule.

2. *Les muscles élévateurs internes de la mâchoire* (*musculus levator mandibulae internus*).

Ce sont des muscles pairs dont l'insertion dorsale prend place non loin de la ligne médio-dorsale du crâne, sur le frontal et la presque totalité du pariétal. L'insertion ventrale se place à la face interne de la mâchoire. L'innervation dérive du nerf trijumeau.

a. Le muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire (M.e.i.a., *musculus levator mandibulae anterior*).

C'est le muscle qui occupe la position la plus rostrale dans l'orbite et qui s'insère le plus avant sur la mâchoire. La partie dorso-latérale du muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire est aplatie. Elle prend place entre le pariétal, auquel elle s'attache, et le tégument de la partie supérieure latérale de la tête. Le muscle longe le muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire, puis il passe au-dessus du muscle élévateur externe postérieur de la mâchoire (figure a, planche IV).

Les fibres musculaires sont faiblement inclinées sur l'axe horizontal. Au niveau du *foramen opticum*, l'inclinaison s'accentue. Le muscle se situe alors entre les deux nerfs V_2, VIIs.o. et le muscle élévateur interne médian de la mâchoire.

Les fibres élastiques tendineuses s'insèrent sur le *perimysium* externe de la face interne du muscle élévateur externe antérieur. Les fibres tendineuses descendent dans l'orbite et restent attachées sur la face interne de l'enveloppe du muscle. Le tendon passe entre la cavité buccale et la mandibule, pour finalement s'attacher sur une crête fibro-cartilagineuse de l'os dermique angulaire.

b. Le muscle élévateur interne médian de la mâchoire (M.e.i.m.).

Entre la trabécule et le muscle élévateur interne postérieur se loge un petit muscle pair. Il s'insère dorsalement sur l'aile du processus orbitaire du pariétal, en avant de l'insertion du muscle élévateur interne postérieur. Il passe ensuite entre l'os ptérygoïde et la mandibule, se poursuit vers l'avant, pour s'insérer sur du fibrocartilage à la face interne de la mâchoire.

c. Le muscle élévateur interne postérieur de la mâchoire (M.e.i.p.).

Il prend place entre le muscle externe postérieur de la mâchoire et le muscle élévateur interne médian. Ce muscle, de petite taille, s'attache dorsalement sur le bourrelet du processus de l'aile orbitaire du pariétal. Il se prolonge vers l'avant et l'extérieur, pour s'insérer sur l'angulaire à la face interne de la mandibule.

B. — Les muscles abaisseurs de la mâchoire.

Ce sont des muscles pairs et de grandes dimensions qui servent à l'ouverture de la bouche.

1. *Le muscle abaisseur de la mâchoire* (*musculus depressor mandibulae*, M.d.m.).

Le muscle abaisseur de la mâchoire s'insère dorsalement sur une crête du squamosal, latéralement à la capsule optique, et en arrière de l'attache du muscle élévateur externe postérieur. Ses fibres ont une inclinaison de 70° environ sur l'axe horizontal.

Le muscle abaisseur de la mâchoire descend sous le muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire, et passe au-dessous des

nerfs jugulaires postérieur, moyen et antérieur. Il se dispose ensuite parallèlement au nerf alvéolaire et au tronc nerveux hyomandibulaire. Sa région terminale est aplatie et s'insère sur un processus de l'angulaire, à la face externe et tout à fait postérieure de la mâchoire. L'innervation procède d'un rameau du nerf facial.

2. *Le muscle branchiohyoïdien latéral* (M. b. l.).

Chez le Protée, comme chez *Necturus, Typhlomolge* et *Amphiuma* (Hilton, 1957) on constate la présence d'un faisceau musculaire que l'on distingue du muscle dépresseur de la mâchoire, le muscle *ceratomandibularis* ou muscle branchiohyoïdien latéral. Ce muscle pair est très long. Son insertion postérieure se place à l'extrémité latérodorsale du squelette hyobranchial, dans la région distale des cératobranchiaux. Le muscle passe ensuite sous l'abaisseur de la mâchoire, auquel il est uni en partie, puis sous l'intermandibulaire.

L'insertion antérieure prend place sur la partie postérieure du cartilage de Meckel et de l'angulaire, et également sur toute la longueur du cératohyal.

C. — Les muscles du plancher buccal.

1. *Le muscle intermandibulaire* (*musculus intermandibularis,* M.i.m.).

C'est un muscle pair externe, mince et de grande surface, qui revêt la face ventrale de la mandibule. Les fibres sont transversales, avec une aponévrose médio-ventrale. Il est innervé à partir d'une branche mandibulaire du trijumeau.

2. *Le muscle interhyoïdien* (*musculus interhyoideus,* M.i.h.).

C'est un muscle pair qui recouvre la face ventrale de la région postérieure de la tête. Les fibres sont transversales avec une aponévrose médio-ventrale. Innervé par une branche du nerf jugulaire du facial, ce muscle a pour rôle de resserrer les éléments du squelette hyobranchial et participe à la respiration buccale.

D. — Les muscles profonds.

1. *Le muscle protracteur hyobranchial* (*musculus genio-hyoideus,* M. g. h.).

Le muscle protracteur hyobranchial est pair et longitudinal. Fixées à l'extrémité antérieure de la mandibule, deux bandelettes musculaires ventrales et centrales, parviennent jusqu'à la face inférieure de la *copula* et s'insèrent à l'extrémité du basibranchial II, le copulostyle. Ce muscle a pour fonction d'abaisser la mâchoire.

2. *Les muscles interbranchiaux ventraux* (M. i. v.).

Les muscles interbranchiaux ventraux, sont de petits muscles pairs qui joignent la base des cératobranchiaux aux muscles rétracteurs hyobranchiaux.

3. *Les muscles rétracteurs hyobranchiaux* (*musculus sterno-hyoideus*, M. s. h.).

Ce sont des muscles pairs, longitudinaux, situés dans le plan médian. Ils s'insèrent rostralement sur la région copulaire dans la zone où s'articulent les deux hypobranchiaux I. Caudalement, ils s'insèrent sur une aponévrose qui les sépare des muscles troncaux suivants qui s'écartent de chaque côté du péricarde.

4. *Les muscles branchiohyoïdiens ventraux* (M.b.v. ou *ceratohyoideus internus*).

Ce sont des muscles pairs très courts. Ils s'attachent sur la base des cératohyaux qu'ils relient à la base des cératobranchiaux.

5. *Les muscles élévateurs des branchies* (*levatores arcuum*, M. e. b).

De chaque côté de la tête, ces muscles partent de la région postéro-externe de la capsule otique. Ils forment un faisceau en éventail, et vont s'insérer sur les arcs branchiaux.

6. *Les muscles abaisseurs des branchies.*

Ces muscles s'attachent sur la région distale des cératobranchiaux.

E. — Les muscles dorsaux longitudinaux (M.d.l.).

C'est une longue série de muscles qui se situent de chaque côté de la région postérieure de la tête et se poursuivent, caudalement, à chaque métamère.

IV. — Architecture du névraxe.

A. — Système nerveux central.

Télencéphale.

Les hémisphères cérébraux ressemblent à ceux des autres Urodèles. Les lobes olfactifs ne peuvent être distingués des hémisphères. La partie postérieure dorsale, la plus large, représente la zone supérieure du *pallium*. Les deux hémisphères sont séparés par un profond sillon dont la région postérieure est recouverte par le nœud choroïdien. Les ventricules latéraux communiquent avec le III[e] ventricule par le foramen de Monro qui s'ouvre dans un ventricule commun postérieur à la *lamina terminalis* et qui, par le rétrécissement de la crête commissurale, est séparé du III[e] ventricule *stricto sensu*.

Diencéphale.

Les lames terminales infra et supra neuroporiques séparent le télencéphale du diencéphale. Dorsalement, les deux ganglions habénulaires font saillie entre les hémisphères au-dessus du plexus choroïdien antérieur et de la paraphyse. Au-dessus du III[e] ventricule prennent place l'épithalamus et l'épiphyse. Ventralement, on observe l'hypothalamus ou partie profonde du III[e] ventricule, la crête com-

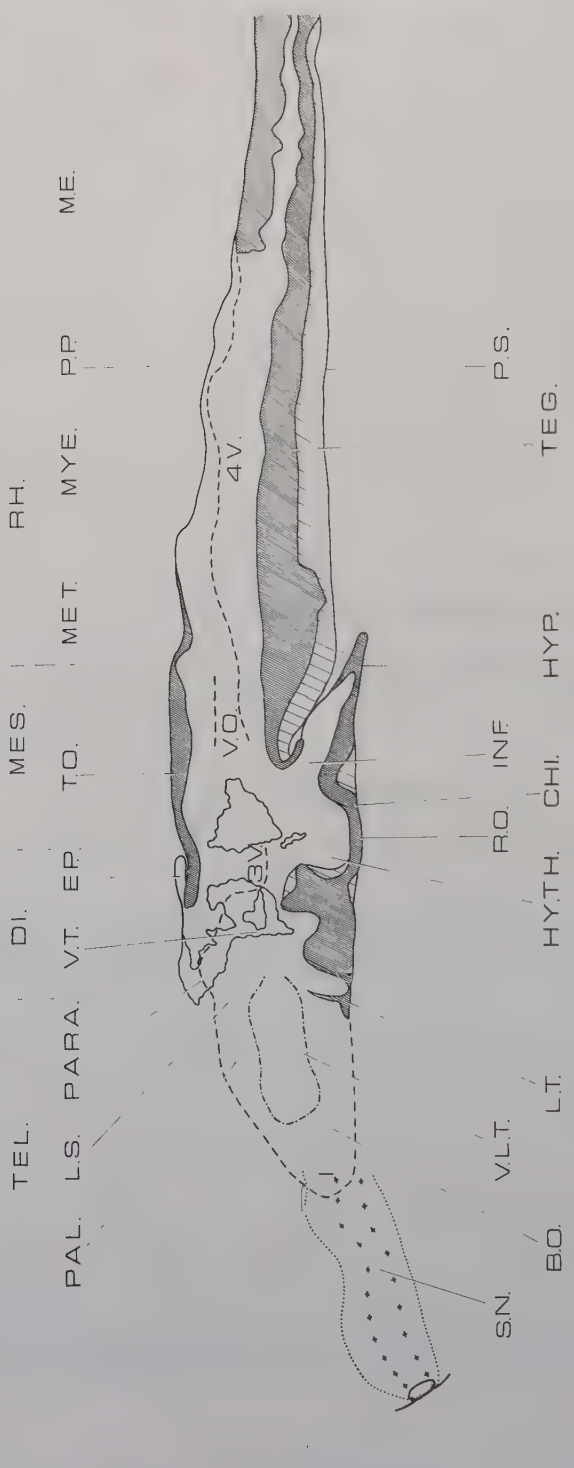


Fig. 14. — Système nerveux central. Vue en coupe. Jeune Protée de 65 mm de longueur.

missurale, le recessus optique, le *chiasma* du tractus optique (dont l'existence a souvent été niée), la commissure postchiasmatique et l'infundibulum dont l'extrémité postérieure est fermée par l'hypophyse. Cette dernière a une paroi dorsale mince et le sac vasculaire est peu développé.

Mésencéphale.

La partie moyenne du cerveau est convexe. On constate dans la région du *tectum opticum* la présence d'une lame nerveuse correspondant à des lobes optiques (corps bijumeaux) qui ne sont pas franchement individualisés. L'existence du *tectum opticum* est d'ailleurs contestée chez l'adulte (Hirsch-Tabor, 1908 ; Kreht, 1931 ; Benedetti, 1933). Il est trouvé peu différencié chez la larve (Durand, 1963, 1970) et chez l'adulte (voir chapitre X).

Rhombencéphale.

a) *Métencéphale.* A l'arrière du mésencéphale et à la partie antérieure du IV[e] ventricule, le cervelet se présente sous la forme d'une simple lame transversale. Avec Osborn (1888) et Benedetti (1921) qui l'observèrent chez l'adulte, et contrairement à Edinger (1908) qui conteste son existence, Hirsch-Tabor (1908) et Kreth (1931) qui le trouvent extrêmement rudimentaire, nous pouvons affirmer l'existence d'un cervelet, analogue à celui de *Necturus* : les annexes latérales (les *auriculi cerebelli*) qui remontent de chaque côté du mésencéphale présentent une grande extension, comme il est de règle chez les animaux aquatiques. Benedetti évoque une ressemblance avec le cerveau des embryons des autres Vertébrés.

b) *Myélencéphale* (*medulla oblongata*). Le cerveau postérieur qui fait suite au cervelet devient progressivement plus étroit et passe insensiblement à la moelle épinière. On n'observe plus d'éléments nerveux dorsaux, et les plaques alaires s'écartent en formant un V autour du IV[e] ventricule qui est fermé dorsalement par la toile choroïdienne du plexus postérieur. Ce dernier dessine le *calamus scriptorius* à l'extrémité du myélencéphale.

En résumé, nous dirons que le cerveau du Protée répond au type classique et simple du cerveau des Batraciens (Benedetti, 1933). Il ne montre que peu de différences avec celui des autres Urodèles, le Pleurodèle, par exemple.

Quelques caractères particuliers doivent pourtant être signalés.

1 — L'allongement est plus grand, répondant à celui du corps du Protée. La largeur du télencéphale est égale à 30 % de la distance des bulbes olfactifs au *calamus scriptorius*, alors qu'elle est égale à 75 % chez *Pleurodeles waltii* (Signoret, 1959) .De même la largeur maximale du myélencéphale est de 20 % alors qu'elle est de 30 % chez le Pleurodèle.

2 — Les régions olfacto-gustatives présentent une assez grande importance.

3 — Le développement des régions diencéphaliques et mésencéphaliques est moindre. Sans suivre entièrement les conclusions de Cordier (1954) quand il admet que le développement de l'encéphale est étroitement lié à des facteurs d'ordre fonctionnel, il est permis d'affirmer que la réduction de la surface rétinienne du Protée est corrélative du faible développement du toit optique. Cette corrélation a été démontrée expérimentalement chez l'embryon de *Fundulus* (White, 1948) et chez *Ambystoma* (Stone, 1960) où un grand œil sur un petit hôte produit une hyperplasie du *tectum* optique.

4 — La région des auricules cérébelleux semble relativement plus importante que chez le Pleurodèle.

5 — En ce qui concerne le myélencéphale on constate, au niveau de la partie moyenne du plexus choroïdien, un resserrement des masses nerveuses latérales, au niveau du plafond du IV^{e} ventricule, qui rappelle la structure des Pleurodèles hypomorphes soumis par Signoret à l'action végétalisante du chlorure de lithium.

6 — On observe une prédominance marquée des centres médullaires par rapport aux centres nerveux supérieurs. Les impressions vibratoires jouant un rôle important chez le Protée, on ne s'étonnera pas de trouver dans la moelle allongée une aire acoustico-latérale développée à laquelle aboutissent les fibres somato-sensorielles des nerfs acoustiques (VIII), latéral antérieur (VII) et latéral postérieur (X).

B. — Nerfs crâniens (ramifications proximales).

I — *Le tractus olfactif* part de l'extrémité rostrale du télencéphale (bulbe olfactif) et se dirige vers le sac nasal où il se divise principalement en une branche latéro-interne et une branche plus antérieure et supérieure. Sa section est importante et son trajet relativement court (voir chapitre II).

Les fibres du nerf terminal ne paraissent pas être individualisées par rapport à celles du tractus olfactif.

II — *Tractus optique.* Le tractus nerveux possède une racine pédiculisée qui prend place à la base du diencéphale au niveau du *chiasma.* Son trajet intracrânien et intraorbitaire est d'une telle longueur, sa section est si ténue que sa continuité jusqu'au cerveau, et même son existence, furent longtemps mises en doute. Ce n'est qu'en 1921 que Benedetti, puis Hawes (1946), établirent sa présence chez l'adulte. Elle fut confirmée par Durand (1963) chez la larve (nous décrirons son trajet dans les pages suivantes, chapitre X).

III — *Nerf oculomoteur commun.* Edinger (1908), Hirsch-Tabor (1908) et Benedetti (1933) n'ont observé ni racine, ni nerf oculomoteur. Kreht (1931) montra la persistance du nerf oculomoteur commun chez l'adulte. Durand (1963) confirme sa présence chez la larve. Comme chez *Necturus,* ce nerf naît à la base antérieure du tegmen-

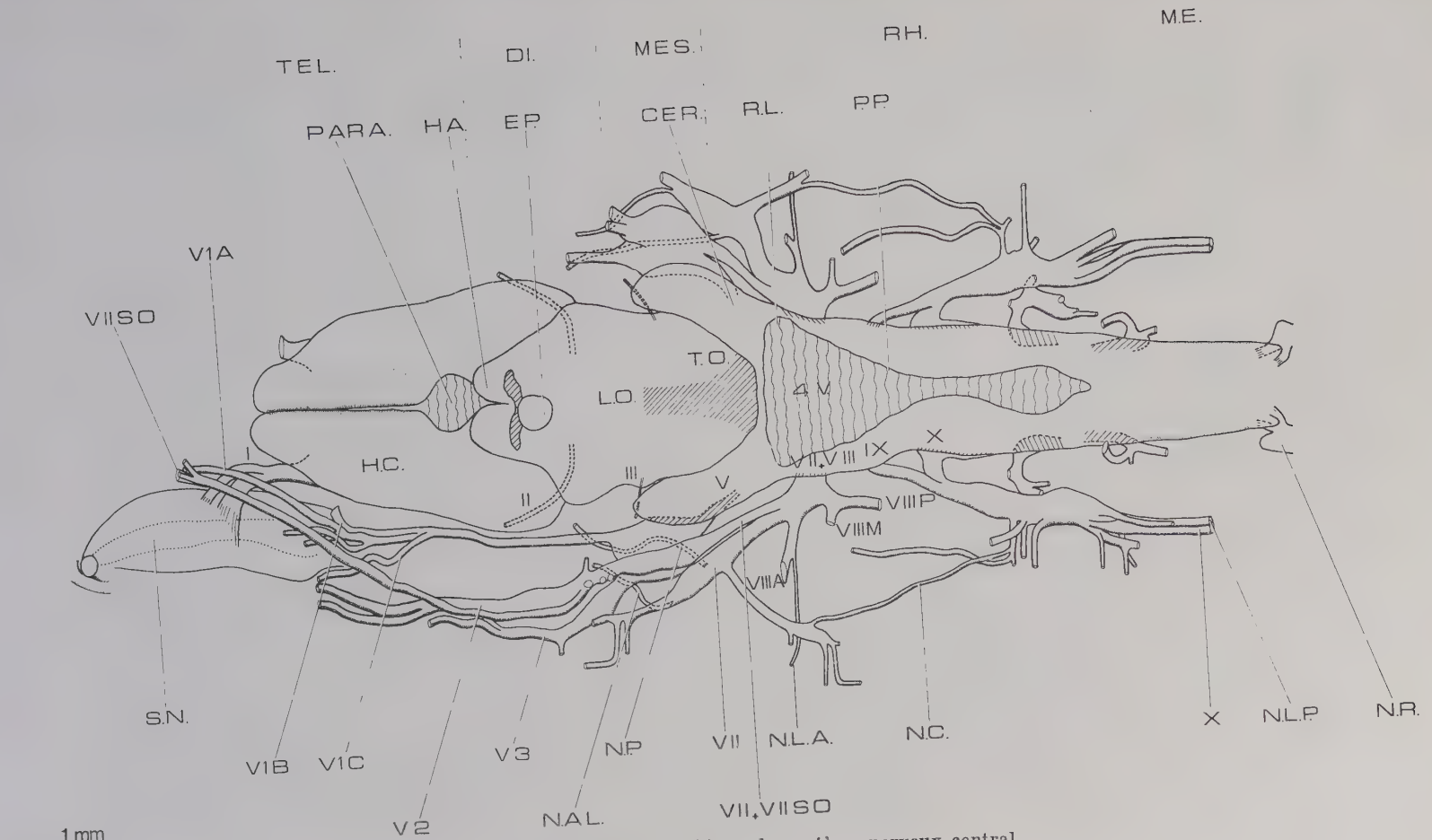


FIG. 15. — Reconstruction graphique du système nerveux central. Vue dorsale. Jeune animal de 65 mm de longueur.

tum mésencéphalique. Très ténu (8 à 10 μ de diamètre) il est difficile de le suivre jusqu'au tronc commun des muscles oculaires.

IV — *Nerf trochléaire ou pathétique.* Issu du mésencéphale, ce nerf qui innerve le muscle oblique supérieur de l'œil n'a pu être mis en évidence chez le Protée alors qu'il existe chez *Necturus.*

V — *Nerf trijumeau.* La racine de ce nerf s'insère dans la région latéro-ventrale et antérieure du myélencéphale. A l'intérieur du crâne il se renfle en un important ganglion, le ganglion de Gasser ; ce ganglion ainsi que le ganglion acoustico-facial prennent place dans l'espace extracrânien dérivé de la région postérieure de l'orbite : *le cavum epiptericum.*

Le nerf trijumeau donne :

a) un rameau ophtalmique profond V_1 qui suit le fond de l'orbite au-dessus de la trabécule ; il se divise ensuite en une branche médiane terminale V_1a (*ramus nasalis internus*), une branche ventrale terminale V_1b (*ramus maxillaris*) et une branche latérale terminale V_1c (*ramus nasalis externus*) ;

b) un rameau maxillaire du trijumeau V_2 (*ramus infraorbitalis* que Benedetti attribue au facial dorsal) qui, vers l'avant, se divise en deux branches avant de longer la face latérale externe de la capsule olfactive pour se terminer dans la région rostrale ;

c) un rameau mandibulaire du trijumeau V_3 qui suit le cartilage de Meckel en direction des muscles dorso-longitudinaux, élévateurs de la mâchoire et intermandibulaires.

VI — *Nerf abducens.* La racine du nerf, habituellement issue de la face ventrale du myélencéphale, n'a pas pu être observée.

VII — *Nerf facial.* Le nerf facial et le nerf acoustique possèdent un ganglion commun : le ganglion acoustico-facial. Le ganglion acoustico-facial reçoit dans sa région antérieure un rameau dorsal qui s'anastomose avec le trijumeau. Ce rameau d'anastomose paraît représenter le rameau ophtalmique superficiel du facial, qui semble appartenir au système latéral (nerf VII dorsal ou supraorbitaire de Benedetti). Rostralement, il est étroitement connecté avec le rameau maxillaire du trijumeau (rameau infraorbitaire du VII, pour Benedetti) avant de s'en séparer pour passer au-dessus de la capsule olfactive et se ramifier.

Du ganglion se détache, vers l'avant, le tronc hyomandibulaire du facial (ganglion du VII d'après Benedetti). Il sort du *cavum epiptericum* en arrière du processus otique du carré. Un peu en avant, se détache le nerf palatin du tronc hyomandibulaire. Il sort du crâne par un foramen qui lui est propre ; il poursuit son trajet au plafond de la cavité buccale vers la région olfactive ventrale. Le tronc hyomandibulaire donne aussi un nerf alvéolaire qui descend à la face interne du carré vers le cartilage de Meckel.

A propos de ces nerfs, il convient de remarquer que, chez la larve, la distribution des nerfs alvéolaires ou communicants est davantage conforme à la description que donnent habituellement les auteurs pour les Urodèles, qu'à la description de Benedetti pour le Protée adulte. En particulier, le nerf alvéolaire paraît correspondre chez ce dernier au 2e rameau du nerf jugulaire (facial ventral) et non au 4e rameau.

Le tronc hyomandibulaire se divise en trois branches jugulaires :

a) la branche jugulaire antérieure et sa branche mandibulaire (*ramus mentalis internus*) ;

b) la branche jugulaire moyenne qui passe entre les muscles élévateurs et abaisseurs de la mâchoire avant de se diriger vers les muscles interhyoïdiens et intermandibulaires (*ramus mentalis externus*) ;

c) la branche jugulaire postérieure qui se ramifie à la surface du muscle interhyoïdien, dans les régions ventrale et postérieure de la tête. Cette branche jugulaire postérieure reçoit un nerf communicant issu du glossopharyngien. Elle paraît correspondre au *ramus recurrens* du VII de Benedetti que cet auteur dénomme ainsi par analogie avec la disposition que l'on observe chez les Poissons ; mais il nie l'existence du nerf communicant. Le nerf latéral antérieur est une branche du facial.

VIII — *Nerf acoustique.* Ce nerf possède trois courts rameaux (venant de l'utricule, du saccule et des canaux semi-circulaires), qui se ménagent un passage au travers de la capsule otique.

IX — *Nerf glossopharyngien.* Le nerf glossopharyngien et le nerf vague possèdent un ganglion commun qui prend place en arrière de la capsule otique. Du myélencéphale, sont issues une racine antérieure et plusieurs racines postérieures. Du nerf glossopharyngien, se détache le nerf communicant ; ce nerf contourne la capsule otique et passe au-dessous de la veine jugulaire interne avant de rejoindre le facial. Le nerf communicant existe donc chez le Protée comme chez les autres Urodèles. Il établit une communication externe entre les systèmes antérieurs et postérieurs de la ligne latérale. Cependant Benedetti affirme son absence chez l'adulte. Le nerf glossopharyngien passe entre la veine jugulaire interne et le canal carotidien, puis se dirige vers la région latéro-ventrale de la tête.

X — *Nerf vague.* A partir du nerf vague se détachent les nerfs des arcs viscéraux qui se dirigent vers les arcs branchiaux II et III, le nerf vague proprement dit, et le nerf latéral postérieur.

Avec *le nerf spinal I*, dont la racine prend place au niveau suboccipital, commence la série des nerfs spinaux, dont le premier est le nerf hypoglosse.

Chapitre IV.

RELATIONS ENTRE L'ŒIL ET L'ORBITE.

Le Protée passe par une phase embryonnaire oculée, une phase larvaire microphtalme, une phase juvénile et adulte pendant laquelle la structure de l'œil se dégrade.

Dans ce chapitre, après avoir défini la nature des principaux organes reliant l'œil à l'orbite, nous analyserons les relations qui s'instituent entre l'œil et les tissus céphaliques au cours du développement.

I. — Généralités.

Le globe oculaire du Protée est sphéroïdal et légèrement allongé dans le sens antéro-postérieur. Son axe optique est dirigé latéralement et vers le haut de la tête.

Le cristallin et l'ébauche d'humeur vitrée de la larve participent au maintien d'une forme sub-sphérique de l'appareil oculaire. L'œil du jeune animal en « corrélation » avec la réduction de la taille du cristallin, peut prendre une forme moins régulière et parfois légèrement aplatie suivant l'axe optique. L'œil du Protée adulte, comme celui de *Typhlomolge* (Eigenmann, 1909), est globuleux car l'espace libéré par la disparition du cristallin est occupé par les tissus oculaires issus de la régénération wolffienne du repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine.

Contrairement aux conditions réalisées normalement chez les Urodèles, l'œil du Protée n'occupe qu'un faible volume de l'orbite, et cette condition s'accentue chez l'animal adulte.

Au cours du développement, l'œil s'enfonce dans les tissus de l'orbite et migre en direction rostro-caudale. Chez la très jeune larve, il est situé au niveau de la partie postérieure de la capsule olfactive. Plus tard, il prend place au-dessus du cartilage anté-orbitaire. Enfin, chez l'adulte, l'œil occupe une position nettement postérieure par rapport à ce processus. Ainsi, en relation avec l'allongement de l'orbite et le retrait des masses nerveuses vers l'arrière du crâne, l'œil, qui occupait une position antérieure chez les jeunes larves, s'enfonce et recule dans l'orbite jusqu'au moment où il acquiert sa position définitive à l'état adulte.

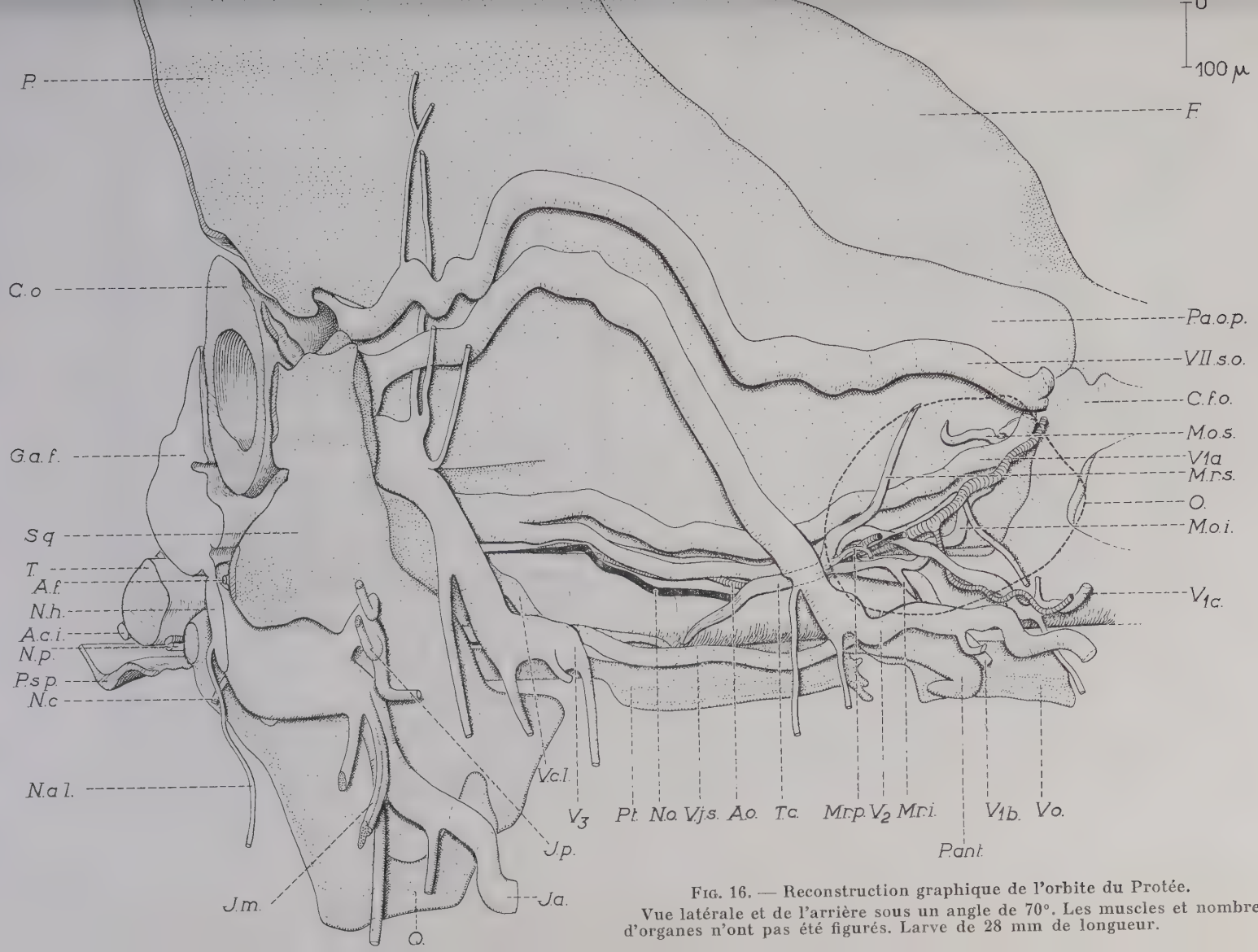


FIG. 16. — Reconstruction graphique de l'orbite du Protée.
Vue latérale et de l'arrière sous un angle de 70°. Les muscles et nombre d'organes n'ont pas été figurés. Larve de 28 mm de longueur.

Du tissu conjonctif à texture lâche enveloppe le globe oculaire. Il renferme des cellules mésodermiques (fibroblastes et histiocytes), des fibres collagènes et élastiques, ainsi que des capillaires et des nerfs.

Les principaux nerfs sont :

— dorsalement, le nerf ophtalmique superficiel ;

— dans la région profonde de l'orbite, les trois branches du nerf ophtalmique profond ;

— ventralement, le nerf maxillaire.

Lorsqu'on examine la tête du Protée et celle de *Typhlomolge* (*Eurycea rathbuni*) on remarque certaines similitudes. Ce sont essentiellement la microphtalmie, la forme trapézoïdale et l'allongement de la tête, la dépression marquée du museau et de toute la région oculaire. Il s'agit là de convergences évolutives d'animaux appartenant à des famille différentes. On peut noter, à ce propos, que la forme de la tête, d'abord globuleuse dans la série des *Eurycea* devient trapézoïdale et déprimée chez les formes microphtalmes comme *Eurycea tridentifera* et *Eurycea rathbuni* (Mitchell et Reddel, 1965). Une évolution tout à fait comparable se retrouve au cours de l'ontogenèse du Protée.

La microphtalmie et la forme de la tête sont, sans aucun doute, des manifestations d'un même phénomène.

II. — Le squelette de l'orbite.

La paroi de l'orbite est constituée intérieurement par le pariétal et par la trabécule crânienne. Sa limite caudale est formée par le cartilage ptérygocarré et ses processus ascendant et otique. L'orbite est limitée rostralement par le processus anté-orbitaire de la trabécule. Cette disposition ne s'observe que chez l'animal adulte car, chez la larve, le globe oculaire qui est plus antérieur et relativement plus grand repousse cette limite antérieure au niveau de la capsule olfactive (pour plus de détails quant à ces structures se reporter aux reconstructions graphiques et au chapitre III).

III. — Les muscles extrinsèques de l'œil.

A. — Introduction.

Les sept muscles de l'œil sont distincts et bien développés chez les Urodèles. La disposition que nous observons chez la larve de Pleurodèle (après le stade 38 de la table chronologique du développement de Gallien et Durocher, 1957) ne peut que le confirmer.

Les deux muscles obliques, muscle oblique supérieur (m.o.s.) et muscle oblique inférieur (m.o.i.), s'insèrent sur le cartilage trabéculaire au niveau du globe oculaire. Le muscle oblique supérieur s'at-

tache sur la face interne supérieure du globe oculaire, le muscle oblique inférieur sur la face interne inférieure du globe oculaire.

Les quatre muscles droits s'insèrent sur la trabécule crânienne en arrière du foramen optique. Le muscle droit antérieur (m.r.a., *musculus rectus anterior*) s'attache sur la sclérotique à la face interne antérieure et ventrale de l'œil. Le muscle droit supérieur (m.r.s., *musculus rectus superior*) et le muscle droit inférieur (m.r.i., *musculus rectus inferior*) comme leurs noms l'indiquent s'attachent respectivement sur la face supérieure et la face inférieure du globe oculaire. Enfin, le muscle droit postérieur (m.r.p. ou m.r.e., *musculus rectus externus*) s'attache sur le globe oculaire en arrière du nerf optique et de l'artère ophtalmique.

Le muscle rétracteur du bulbe (m.r.b.) s'insère sur le globe oculaire au-dessus du muscle droit externe et s'attache sur le chondrocrâne en arrière des muscles droits.

Les muscles externes de l'œil sont, chez la larve du Pleurodèle, à un stade de développement voisin de celui des autres muscles de la tête.

B. — Les muscles extrinsèques de l'œil du Protée.

Kohl (1892) mentionne, sans les décrire, les muscles extrinsèques de l'œil adulte, alors que Hess (1899) et Kammerer (1912) admettent leur absence. Il faut attendre 1946 pour que Hawes, après des coupes à la celloïdine de la tête de quatre Protées adultes, démontre l'existence de quelques muscles, de taille réduite et non fonctionnels, mais ne présentant pas de signe particulier de dégénérescence.

On doit reconnaître que les muscles extrinsèques de l'œil adulte sont caractérisés par une gracilité et un allongement extrêmes, comparables à l'étirement du nerf optique et des vaisseaux ophtalmiques. La disposition de ces muscles est voisine de celle que l'on observe chez les jeunes animaux. Aussi, les décrivons-nous dès leur phase larvaire, car les structures et variations observées sont assez significatives quant aux modalités du développement des muscles extrinsèques.

1. *Les muscles obliques.*

a. Le muscle oblique supérieur.

Le muscle oblique supérieur, comme son homologue inférieur, s'attache sur l'aile orbitaire du pariétal, bien au-dessus de la trabécule (figure n° 29), en avant du processus anté-orbitaire et au niveau de la région postérieure de la capsule olfactive. Cette attache s'est déplacée vers l'arrière chez l'animal adulte où les muscles s'insèrent sur le crâne au-dessus du processus anté-orbitaire. Signalons que ce processus ne marque la limite antérieure de l'orbite que chez l'animal adulte.

Le muscle oblique supérieur, formé d'un petit nombre de fibres musculaires, est grêle (14 à 20 μ de diamètre) et son trajet est relati-

vement long. On l'observe au-dessus des rameaux du nerf ophtalmique profond V_1 a, V_1 b, V_1 c (dans certains cas il passe au-dessous du nerf V_1 a), au-dessus de la branche antérieure de l'artère ophtalmique, au-dessous du nerf ophtalmique superficiel VII s.o.

Ce muscle s'insère sur la sclérotique grâce à des fibres de collagène très fines. Cette insertion est voisine de celle du muscle droit supérieur et symétrique de celle du muscle oblique inférieur.

b. Le muscle oblique inférieur.

Ce muscle est légèrement plus gros que son homologue supérieur. Le nombre de fibres musculaires est plus grand. Son diamètre est de 13 à 40 µ pour la larve et le jeune ; il peut atteindre 80 et 100 µ chez l'adulte.

Parfois, les deux muscles obliques s'attachent séparément sur le crâne.

Le muscle oblique inférieur est situé à la face supérieure de la capsule olfactive et au-dessous du nerf V_1 a et de la branche orbitaire de l'artère ophtalmique. Il passe au-dessus du nerf V_1 b, puis vers l'arrière, longe le nerf V_1c. Il s'insère, enfin, sur la face inférieure méridienne de l'œil, au même point que le muscle droit inférieur.

2. *Les muscles droits.*

a. Insertion commune des muscles droits sur le crâne.

Cette disposition est commune à la larve et à l'adulte. Une délicate insertion tendineuse s'attache sur la membrane périchondrale du cartilage trabéculaire, à un niveau très postérieur par rapport au globe oculaire. Ce tendon se poursuit, vers le haut et l'extérieur, par un muscle strié réduit à un petit nombre de fibres et dont le diamètre est de 6 à 20 µ, puis de 20 à 32 µ. Le muscle se dirige vers l'avant parallèlement au nerf optique et à l'artère ophtalmique, au-dessous du nerf ophtalmique profond V_1 et du muscle élévateur antérieur de la mâchoire, au-dessus de la veine issue de la veine jugulaire.

Au niveau de la partie postérieure de l'œil, le muscle s'épaissit, puis se divise en trois branches : supérieure, inférieure et postérieure.

b. Le muscle droit interne ou antérieur.

Chez l'animal jeune et chez l'adulte le muscle droit antérieur n'a pas été mis en évidence.

c. Le muscle droit supérieur.

Une partie du tronc musculaire commun, assez importante, forme le muscle droit supérieur. Ce muscle renferme de nombreuses fibres, son diamètre est de 8 à 35 µ. Il contourne, par l'extérieur, le nerf optique et la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique. L'insertion sur la sclérotique est postérieure par rapport à la circonférence méridienne de l'œil. Elle est voisine de celle du muscle oblique supé-

rieur, mais en est distincte chez l'animal adulte où cette insertion prend place dans la partie antérieure de l'œil.

d. Le muscle droit inférieur.

Le muscle droit inférieur est issu du tronc commun des muscles droits. Comme le muscle droit supérieur, il est assez bien différencié, son diamètre est de 10 à 25 μ.

Le muscle droit inférieur passe au-dessous du nerf optique et de la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique. Il se dirige vers le globe oculaire où, en commun avec le muscle oblique inférieur, il s'attache ventralement et symétriquement à son homologue supérieur.

e. Le muscle droit externe ou postérieur.

Ce muscle est peu apparent. Susceptible de variations, il peut même devenir rudimentaire.

Généralement court et délié (5 et 12 μ) par rapport aux autres muscles de l'œil, il se détache du tronc commun des muscles droits.

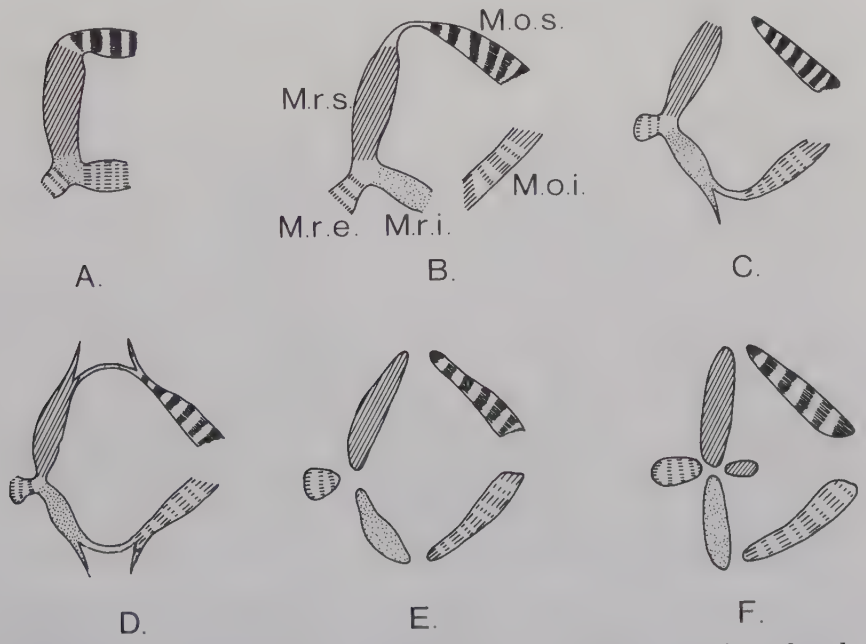


FIG. 17. — Diagramme du développement des muscles oculaires chez le Pleurodèle (a et f), *Menopoma* (a et e) et le Protée (b à e), montrant les stades caractéristiques de l'organogenèse.

a. — Pleurodèle stade 35 et *Menopoma* de 17 mm.
b. — Protée adulte.
c. — Protée larve.
d. — Protée larve.
e. — Protée larve et *Menopoma* de 18 mm.
f. — Pleurodèle stade 37.

Il est tout d'abord situé au-dessous du nerf optique ; par la suite il s'insère sur la face postérieure médio-ventrale de l'œil.

3. *Le muscle rétracteur du bulbe oculaire.*

Chez le Protée, le muscle rétracteur ou élévateur du bulbe n'a été identifié, ni chez la larve, ni chez l'adulte.

4. *Aperçu sur la structure des muscles.*

La structure des muscles de la larve présente une allure embryonnaire, caractérisée par la prédominance de noyaux alignés. On observe dans une membrane engainante fine et hyaline (sarcolemme) une masse de protoplasme (sarcoplasme) semée de très nombreux noyaux myoblastiques ovoïdes dont la taille est comprise entre 12 et 16 μ. Les myofibrilles qui se différencient le long des plaques myoblastiques sont peu visibles et la striation longitudinale est peu nette. Cette structure n'est pas semblable à celle de la fibre des autres Batraciens, car cette dernière est caractérisée par le grand développement de la substance contractile et par la dissémination des noyaux.

Les muscles sont représentés chez la jeune larve par des muscles de type embryonnaire, incomplètement différenciés, tels qu'on les observe au cours des stades embryonnaires 33 ou 35 du Pleurodèle.

Si on les compare à des muscles normaux, tels que les muscles de la mâchoire, on constate que ces derniers sont plus développés, que leurs noyaux sont moins nombreux, et que les fibres et la striation longitudinale et transversale sont normales. Les muscles oculaires n'atteignent pas le même stade de développement que les muscles de la mâchoire, ce qui est le signe d'un retard du développement. Ce retard n'est pas comblé avec l'âge, bien que chez les Protées plus âgés la différenciation des muscles extrinsèques se poursuive. La différenciation de ces muscles est plus poussée, les noyaux sont moins nombreux et prennent place à la périphérie des fibres musculaires où les myofibrilles remplacent le sarcoplasme.

Ce retard de développement ne s'observe pas chez les Urodèles normaux. Nous avons dit que le développement de tous les muscles de la tête du Pleurodèle est synchrone, en particulier celui des muscles oculaires et des muscles de la mâchoire.

Une régression des muscles oculaires du Protée n'a pu être décelée.

Comparons maintenant les muscles de l'œil du Protée et ceux du Pleurodèle, ainsi que les dimensions respectives des yeux par rapport à celles des crânes et des orbites. De cette comparaison, il résulte que la faible taille des muscles du Protée provient d'un ralentissement du développement et d'un étirement prononcé et inhabituel de ces muscles, en rapport avec l'allongement de la tête et avec la croissance énantiométrique du globe oculaire comparée à celle du corps. Des phénomènes semblables sont observés au cours de l'évolution du nerf optique et de l'artère ophtalmique.

5. *Données fournies par l'anatomie comparée.*

L'anatomie comparée établit que le Protée ne possède pas de muscle rétracteur du bulbe oculaire, ni de muscle droit antérieur. Il convient de remarquer que ces muscles sont les derniers à apparaître au cours du développement des muscles extrinsèques de l'œil.

Les muscles obliques s'attachent en position plus antérieure par rapport à leur situation chez le Pleurodèle. Il en est de même des muscles droits qui s'insèrent en avant du foramen optique malgré leur grande longueur. En effet, le nerf optique est encore plus long qu'eux et le déplacement du foramen optique suit le retrait des masses nerveuses diencéphaliques par rapport au crâne.

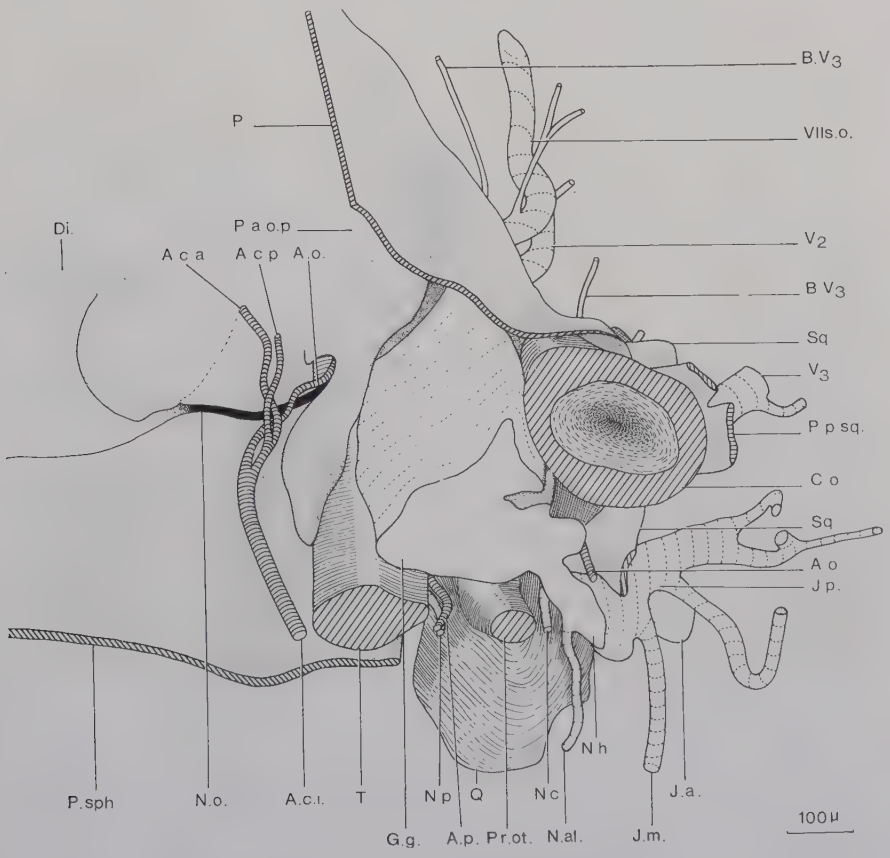


Fig. 18. — Reconstruction graphique de la partie postérieure de l'orbite droite. Larve de 28 mm de longueur. Vue de l'arrière et sous un angle de 45°. Le nerf optique dans son trajet intracrânien est mis en évidence.

Chez le Protée adulte, l'œil étant complètement enveloppé par les tissus, les muscles ne sont plus fonctionnels. Leur ténuité en cer-

tains endroits, leur grande longueur, leur agencement plus complexe, leurs soudures, la fragilité de leurs insertions conduisent à penser que leur capacité fonctionnelle est fort aléatoire.

6. *Variations et développement des muscles externes de l'œil.*

Edgeworth (1928) a décrit le développement des muscles extrinsèques de l'œil d'un Poisson ganoïde du genre *Menopoma*. Les Pleurodèles, entre les stades 33 b et 35, présentent une disposition comparable à celle de la larve de 17 mm de *Menopoma*. Dans la zone interne de l'orbite, on observe une masse musculaire orientée verticalement. Elle n'entre pas en contact avec le globe oculaire (figure n° 17 a). A la partie supérieure de cette masse, on observe un prolongement qui correspond à l'origine du muscle oblique supérieur. A la partie inférieure, un autre prolongement donnera naissance au muscle oblique inférieur. Une disposition analogue est retrouvée chez l'embryon de Protée.

Chez la larve de Protée (figures n° 17 b et e), le muscle vertical donne naissance au muscle droit supérieur et au muscle droit inférieur, qui sont unis respectivement aux muscles oblique supérieur et oblique inférieur, puis s'en séparent. Le muscle droit externe est une petite expansion de ce muscle vertical. Le muscle droit interne n'apparaît pas normalement chez le Protée et n'est différencié qu'au stade 37 de la larve de Pleurodèle (figure n° 17 f) ou au stade 18 mm de *Menopoma*.

La disposition des muscles oculaires du Protée correspond à celle des termes intermédiaires que l'on observe entre les stades 35 et 37 du Pleurodèle, c'est-à-dire avant que les muscles ne soient tous différenciés.

1er cas — (figure n° 17 b) — Le muscle droit supérieur et le muscle oblique supérieur sont reliés par un tractus. Ces deux muscles ne parviennent pas jusqu'à l'œil.

2^{e} cas — (figure n° 17 c) — Le muscle oblique inférieur ne rejoint plus l'œil ; il est uniquement en connexion avec le muscle droit inférieur qui s'attache sur la sclérotique.

3^{e} cas — (figure n° 17 d) — Le muscle droit supérieur et le muscle oblique supérieur s'insèrent sur l'œil, mais sont encore reliés par un faisceau musculaire.

4^{e} cas — (figure n° 17 d) — Le muscle droit inférieur s'insère sur la sclérotique. A sa base, un faisceau musculaire de 10 à 16 μ rejoint le muscle oblique inférieur peu avant son insertion sur la sclérotique.

Pour Hawes (1946), comme pour nous, la structure des muscles externes de l'œil du Protée se rapproche des conditions existant entre les stades 17 et 18 de Edgeworth.

Les muscles, oblique supérieur et droit supérieur, oblique inférieur et droit inférieur, sont parfois réunis par leurs extrémités et peuvent ou non s'insérer sur l'œil.

Les muscles droits sont réunis par leur extrémité d'origine.

Les muscles dont l'apparition est la plus tardive chez les Urodèles, le muscle droit externe, le muscle droit antérieur et le muscle rétracteur du bulbe, sont rudimentaires ou absents chez le Protée.

Ces phénomènes s'observent aussi bien chez la très jeune larve que chez l'adulte. Aussi, paraît-il difficile d'admettre que la structure des muscles oculaires soit une manifestation de dégénérescence. Il paraît plus logique de voir dans cette structure le résultat d'un ralentissement extrême du développement des muscles, ralentissement qui se manifeste à un stade très jeune et est la conséquence du développement de l'œil, lui-même très lent.

IV. — L'innervation des muscles oculaires.

On sait que la musculature oculaire dérive des trois premiers somites céphaliques (Van Vijhe *in* Cordier, 1954). Aussi diviserons-nous ces muscles en trois groupes.

Le premier groupe comprend les muscles droit supérieur, droit inférieur, droit antérieur et le muscle oblique inférieur. Chez le Protée ce sont les muscles les plus développés (seul le muscle droit antérieur n'existe pas). Ce groupe est innervé par le nerf oculo-moteur commun III.

Hirsch-Tabor (1908) et Benedetti (1933) n'avaient observé ni racine, ni nerf oculo-moteur. Kreht (1931) a prouvé sa persistance chez l'adulte, mais signale que son développement est très variable suivant les individus.

La racine du nerf oculo-moteur commun est bien visible à la base du tegmentum mésencéphalique du Protée (figure b, planche IV). Son diamètre est de 8 à 10 μ. Il se dirige vers l'extérieur sur une longueur d'environ 100 μ. Il s'infléchit ensuite vers l'avant, passe au-dessus de la partie latérale de l'infundibulum et entre en contact avec la pie-mère conjonctive ; il est alors extrêmement ténu. Ensuite il descend le long de la paroi du crâne jusqu'au niveau du foramen optique ; il pénètre alors dans l'orbite, avec le nerf optique et l'artère ophtalmique. En cette région il est bien reconnaissable, il atteint 6 μ de section au point de jonction avec le tronc commun des muscles oculaires.

Le deuxième somite céphalique correspond au muscle oblique supérieur qui est innervé par le nerf pathétique ou trochléaire IV. Ce nerf prend naissance, chez les Urodèles, dans la région dorsale du mésencéphale. Il contourne le mésencéphale et se dirige vers l'avant du crâne. Il passe ensuite au-dessus de la paroi latérale du chondrocrâne, avant de redescendre dans l'orbite pour innerver le muscle oblique supérieur. Kreht (1931) n'a pu observer sa racine chez le Protée adulte. Nous ne l'avons pas reconnue non plus chez la larve. Mc Kibben (1913) signale une innervation possible, chez *Necturus,* du muscle oblique supérieur à partir d'une ramification de la branche médiane du nerf ophtalmique profond du trijumeau, ou encore,

à partir d'un rameau du nerf oculo-moteur commun. Nous ignorons ce qu'il en est chez le Protée.

Le troisième groupe renferme le muscle droit externe qui est très réduit, ainsi que le muscle rétracteur du bulbe dont nous n'avons pas constaté la présence. Ce groupe est innervé par le nerf *abducens VI*. Chez les Urodèles, il prend son origine à la face ventrale du myélencéphale. Très ténu (c'est le plus petit des nerfs crâniens de *Necturus*) il traverse le parasphénoïde pour atteindre la région ventrale de l'orbite. Kreht (1931) et nous-même n'avons pu le reconnaître chez le Protée.

On constate donc un net parallélisme entre l'état de développement des muscles oculaires et le faible développement ou la disparition des nerfs moteurs oculaires du Protée.

V. — La vascularisation de l'orbite et de l'œil.

A. — Le système artériel.

1. *L'artère carotide interne.*

L'artère carotide interne du Protée (figure n° 18 et schéma n° 19), suit le plafond de la cavité buccale. Elle donne naissance à une branche qui se situe en arrière de la sortie du tronc nerveux hyomandibulaire : c'est l'artère palatine, ainsi nommée parce que cette artère suit d'une façon constante le nerf palatin. Elle passe au-dessous des trabécules et au plafond de la cavité buccale, puis se dirige vers la région ophtalmique.

Ressortant à l'avant de la capsule otique, l'artère carotide interne donne une artériole : l'artère faciale ou stapédiale qui, elle-même, se divise en une artériole orbitaire en voie de dégénérescence et en une artère jugulaire. L'artère jugulaire suit le tronc nerveux hyomandibulaire et se divise comme celui-ci lorsqu'il donne naissance aux nerfs jugulaires. L'artériole la plus importante est celle qui suit le nerf jugulaire antérieur.

Entre l'os parasphénoïde et la trabécule, la carotide interne pénètre dans la cavité crânienne au niveau du ganglion acoustico-facial (figure n° 18 et figure c, planche IV). Elle se dirige vers l'avant, en suivant le plancher du crâne, puis remonte légèrement vers l'intérieur. Son calibre est de 25 à 30 μ.

Comme les autres artères, elle est constituée par une tunique interne (*intima*) formée par un mince endothélium, une tunique moyenne (*media*) formée par des cellules musculaires lisses disposées en couches concentriques et dont on aperçoit l'ensemble en forme d'anneau, puis une tunique externe (*adventitia*) mince enveloppe conjonctive bien visible. Le tout forme une paroi assez épaisse (3 μ environ).

Au niveau du récessus préoptique du diencéphale et du *foramen prooticum* la carotide interne s'aplatit, s'étire et se divise en une artère cérébrale postérieure qui irrigue le cerveau, et en une artère

cérébrale antérieure qui, vers l'avant, pénètre dans le cerveau antérieur (figure n° 18). Ces artérioles ont une paroi plus mince, l'épaisseur variant en fonction du diamètre.

Quant à l'artère carotide interne, elle donne l'artère ophtalmique. Celle-ci se sépare de l'artère cérébrale antérieure, se coude, puis se dirige, en s'accolant au nerf optique, vers le foramen optique.

2. *L'artère palatine.*

C'est une branche issue de l'artère carotide interne en arrière de la sortie du nerf acoustico-facial. Son diamètre est de 25 μ environ. L'artère palatine qui est toujours accolée au nerf palatin descend le long de la trabécule pour passer sous le parasphénoïde. Elle côtoie la veine jugulaire vers la région ophtalmique de la tête, au plafond de la cavité buccale (figure c, planche IV).

3. *L'artère faciale.*

Au niveau du nerf facial l'artère carotide interne, avant de pénétrer dans la cavité crânienne, donne naissance à l'artère faciale (homologue de l'artère stapédiale des Mammifères). Cette artère, qui mesure 30 μ de diamètre, se dirige vers l'avant en passant sous le processus postérieur du squamosal, puis se divise en une artère jugulaire et une artère orbitaire antérieure.

4. *L'artère jugulaire.*

En avant du nerf facial et à la base du nerf trijumeau, l'artère faciale donne une artère dont le diamètre varie de 20 à 30 μ. L'artère jugulaire suit le tronc nerveux hyomandibulaire et passe sous le processus postérieur du squamosal. Elle se divise en même temps que les branches du nerf jugulaire.

La branche la plus importante suit le nerf jugulaire antérieur ou nerf mandibulaire latéral. Sa section qui est ovoïde mesure 60 × 20 μ. Elle suit le trajet de ce nerf jusqu'au niveau de l'articulation du carré, pour irriguer, vers l'avant, une partie ventrale de l'orbite.

5. *L'artère orbitaire antérieure.*

Issue de l'artère faciale, l'artère orbitaire antérieure suit la base du nerf trijumeau en passant sous le processus otique du carré (diamètre de 15 μ). Jumelée avec ce nerf, elle passe dans l'orbite au niveau du *foramen prooticum*. Plus loin sa taille se réduit. Elle prend l'aspect d'un capillaire. Son trajet se poursuit vers l'avant, au-dessous des nerfs V_2 et VII s.o. (rameaux maxillaire et ophtalmique superficiel du nerf trijumeau) en suivant la face interne du muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire.

Au niveau du foramen optique l'artère devient rudimentaire (5 μ de diamètre environ), aspect qu'elle conserve jusqu'à son terme. Cette terminaison prend place, le plus souvent, dans la région où le muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire envoie des fibres tendineuses sur l'enveloppe du muscle élévateur externe antérieur de la mâchoire.

Chez les Vertébrés cette artère donne une branche supra-orbitaire et une branche infra-orbitaire. Chez le Protée larvaire et adulte elle se termine au moment de se diviser. Cette constatation est confirmée par le fait que Hawes (1946) ne mentionne pas d'artère faciale, ni par conséquent d'artère orbitaire. En ce cas, il y a réduction de la vascularisation.

6. *Les artères cérébrales.*

Hawes ne fait mention que d'une artère cérébrale. Signoret, chez le Pleurodèle, signale une artère cérébrale antérieure et une artère cérébrale postérieure. Nous retrouvons la même disposition chez le Protée, chez qui on observe deux artérioles irriguant le cerveau.

Au niveau du *foramen prooticum,* l'artère carotide interne se divise en une artère cérébrale postérieure qui monte directement vers la *pars dorsalis thalami,* et en une artère cérébrale antérieure qui poursuit son cours vers l'avant en se séparant de l'artère ophtalmique. Le calibre de ces artères est compris entre 12 et 14 μ.

7. *L'artère ophtalmique.*

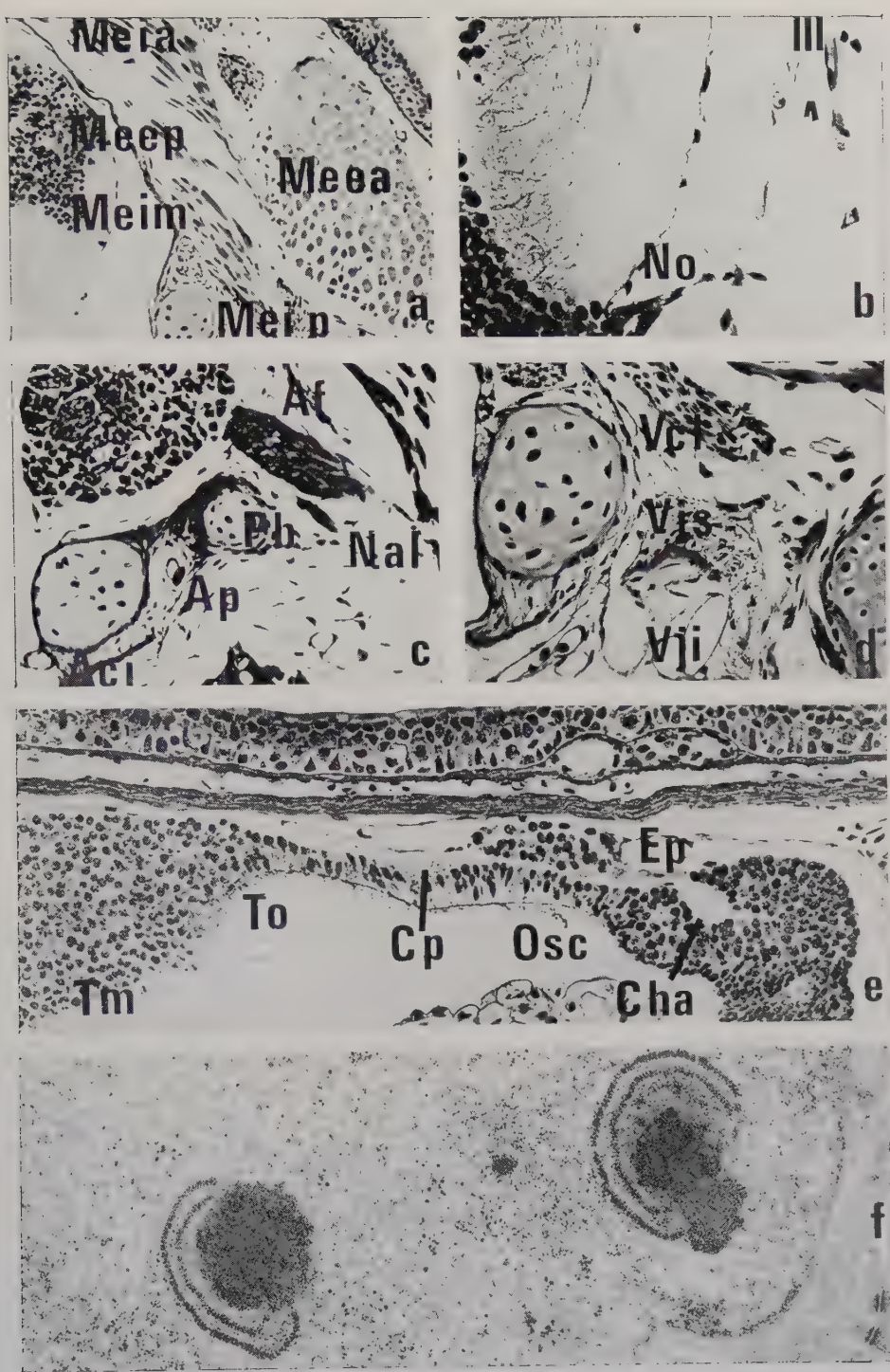
Si Schlampp (1892) avait noté la présence de sang dans la choroïde, c'est à Hawes (1946) que nous devons la description de l'artère ophtalmique chez le Protée adulte, chez qui d'ailleurs elle est de dimensions réduites.

Personnellement nous avons observé cette artère chez les larves, les jeunes et les adultes. Au niveau du *foramen prooticum* l'artère ophtalmique issue de l'artère carotide interne se sépare de l'artère cérébrale antérieure. Son calibre varie entre 20 et 40 μ. Elle est située au-dessus du parasphénoïde, elle monte vers la région dorsale et s'infléchit vers l'extérieur. L'artère longe la paroi interne de l'aile orbitaire du pariétal avant de sortir, comme le nerf optique, par le foramen optique. Ce *foramen opticum* est petit, il est percé obliquement dans l'os du processus du pariétal, juste au-dessus de la trabécule et en avant du processus ascendant du carré. Nerf et artère, lors de leur passage, sont entourés par une gaine de fibro-cartilage. Par la suite, ils contournent la face supérieure de la trabécule et passent

---

PLANCHE IV.

a. — Microphotographie. Muscles de l'orbite.
b. — Microphotographie. Nerf oculomoteur intra-crânien. Le nerf optique rejoint le diencéphale par un pédicule creux.
c. — Microphotographie. Artères carotide interne, faciale et palatine. Ganglion acoustico-facial et nerf alvéolaire. Le processus basal du ptérygocarré se soude sur la trabécule.
d. — Microphotographie. La veine jugulaire supérieure se jette dans la veine jugulaire interne.
e. — Microphotographie. Coupe sagittale latérale dans le mésencéphale. Bodian.
f. — Electromicrographie. Nucléoles dans un noyau des cellules épithéliales de la « cornée dermoïde ». (G × 13.800).


Meca
Mecp
Meim
Meea
Meip
a
III
No
b
Af
Ph
Nal
Ap
Acl
c
Vcl
Vis
Vii
d
Ep
To
Cp
Osc
Tm
Cha
e
f

sous le rameau ophtalmique profond du trijumeau V_1. Ils en suivent longuement la base. Il convient de noter que l'artère ophtalmique pénètre dans la partie basale du nerf V_1, alors que le nerf optique demeure nettement individualisé.

A l'extérieur du globe oculaire, l'artère ophtalmique suit le parcours du nerf optique à sa face interne. Puis, l'artère se dirige rostralement et vers l'extérieur. Le calibre de cette artère est de 15 à 30 µ environ ; elle rejoint le globe oculaire et sa branche choroïdienne (8 µ de diamètre environ) pénètre obliquement dans la choroïde, non loin du nerf optique.

L'artère ophtalmique s'accole à la branche latérale et terminale du nerf ophtalmique profond V_1c. Au-dessus du processus anté-orbitaire, elle donne une branche anté-orbitaire qui monte jusqu'à l'insertion des muscles obliques, et suit le trajet de la branche V_1a ou médiane du nerf opthalmique profond. Par la suite, elle se capillarise.

L'artère ophtalmique donne également une branche sous-oculaire. Celle-ci passe sous l'œil en se dirigeant vers l'extérieur et en suivant le trajet du nerf V_1c, en direction de la région olfactive. Cette artériole mesure de 8 à 20 µ de diamètre.

B. — Le système veineux.

Nous décrirons le système circulatoire veineux de l'orbite, sans prétendre en donner une interprétation qui soit valable dans tous les cas, car les variations du système veineux sont nombreuses.

1. *La veine jugulaire interne* (*vena capitis medialis*).

Cette veine passe au-dessous de la trabécule et draine le sang de la région olfactive vers la partie postérieure de la tête (figure n° 22).

Elle est bien individualisée sous le prévomer, où elle longe son homologue du côté opposé de la tête. Elle possède alors un diamètre de 70 à 95 µ. Lorsqu'elle passe sous l'orbite, elle est constituée par deux à quatre veines ou lacunes de 40 à 80 µ chacune. Ces vaisseaux sont disposés parallèlement et plus ou moins anastomosés. Les veines sont entourées par un endothélium, ainsi que par de rares éléments musculaires lisses ; l'ensemble forme une paroi très mince. La lumière est large et le plus souvent elliptique. Les lacunes ne possèdent pas d'endothélium.

La veine jugulaire subit une réduction de taille (40 à 50 µ) au cours de son trajet vers la région postérieure de la tête où elle accompagne l'artère et le nerf palatin. Au niveau du ptérygoïde sa taille augmente et atteint 40 à 72 µ.

Au niveau du foramen optique, la veine jugulaire interne reçoit une branche supérieure antérieure (figure d, planche IV) puis, sous le processus ascendant du carré, la veine *capita lateralis*, la veine orbitaire et les deux branches cérébrales antérieures. Enfin, la veine jugulaire interne contourne la capsule otique par l'extérieur et par le bas, avant de se jeter dans la veine cardinale postérieure. Malgré

de continuelles variations de calibre, elle est d'une remarquable continuité.

2. *La branche antéro-supérieure de la veine jugulaire interne.*

Cette veine est bien individualisée, mais peu facile à différencier de la veine *capita lateralis* qui est de taille plus faible, car le cheminement de ces deux veines est fort voisin.

La branche antéro-supérieure de la veine jugulaire interne naît en avant du processus anté-orbitaire, à partir de capillaires drainant la région olfactive. Les veinules, issues de ces capillaires, passent à l'extérieur du canal qui joint la capsule olfactive à la cavité buccale. La branche supérieure de la veine jugulaire interne reçoit également des capillaires drainant le sang de la région antérieure de l'orbite et du globe oculaire, notamment un vaisseau issu de la choroïde.

Cette veine longe la paroi de l'orbite, en suivant le trajet du nerf ophtalmique profond et de la trabécule. Ses dimensions sont comprises entre 30 et 60 µ. Au niveau du foramen optique, la branche supérieure et antérieure de la veine jugulaire rejoint cette dernière en s'insinuant entre la trabécule et l'os ptérygoïde.

3. *La veine capita lateralis.*

Au pôle postérieur de l'œil, la veine *capita lateralis* s'étire et se divise en deux branches. La branche externe reçoit une veinule provenant de la région choroïdienne et des capillaires qui drainent le sang de l'orbite dans la région postérieure de l'œil. L'autre branche reste accolée à la branche supérieure de la veine jugulaire interne et provient de la fusion de capillaires recueillant le sang de l'orbite, au niveau de la région moyenne du globe oculaire.

En direction caudale, la veine *capita lateralis* suit la branche supérieure de la veine jugulaire interne. Elle reçoit un capillaire dorsal au niveau de la jonction de la veine jugulaire interne et de sa branche antérieure. Elle remonte entre la trabécule et le muscle médian élévateur interne de la mâchoire. Elle longe le nerf ophtalmique profond V_1. Son diamètre est alors de 25 à 35 µ, elle passe avec ce nerf sous le processus ascendant du carré. La veine *capita lateralis* reçoit la veine orbitaire qui suit les nerfs V_2 et VII s.o.. Immédiatement après sa fusion avec la veine cérébrale antérieure elle augmente de diamètre (60 µ). Le tronc commun de ces deux veines se jette dans la veine jugulaire interne par l'intermédiaire d'un sinus veineux, aplati entre la trabécule et le carré.

4. *La veine orbitaire.*

Après la fusion des deux branches de la veine cérébrale, le sinus veineux reçoit une veine orbitaire venant de l'avant sous les branches V_2 et VII s.o. (nerf maxillaire et le nerf ophtalmique superficiel du trijumeau). La veine orbitaire (20 à 30 µ de diamètre) située à la face interne puis à la face supérieure du muscle élévateur externe

antérieur de la mâchoire suit le trajet de ces nerfs. Elle naît de la fusion de capillaires dans la région du globe oculaire.

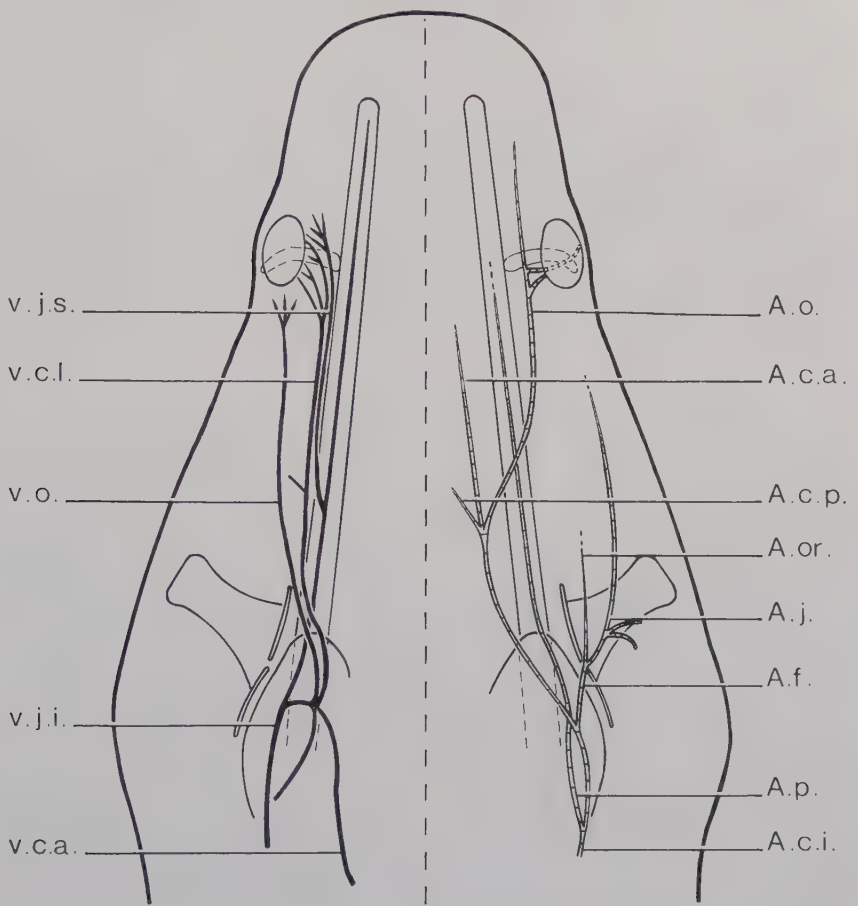


Fig. 19. — Schéma du système circulatoire de l'orbite.
A droite le système artériel.
A gauche le système veineux.

5. *Les veines cérébrales antérieures.*

A la limite postérieure de l'orbite, une veine cérébrale sort de la cavité crânienne et pénètre dans le *cavum epiptericum*. Le *cavum epiptericum* est l'espace compris entre le chondrocrâne, le processus ascendant du carré et le carré. Cette veine côtoie une autre veine cérébrale antérieure qui suit la face interne du processus otique du cartilage ptérygocarré et qui provient de la région située au-dessous du cartilage prootique. Ces deux veines se jettent dans le sinus veineux d'anastomose vers la veine jugulaire interne.

C. — Vascularisation et développement oculaire.

Le rôle de la vascularisation est d'une grande importance dans le développement des structures oculaires. Walder (1950), Kemp et Quinn (1954), Lopashov (1963) dans des études portant sur divers Amphibiens, montrent, lorsque l'ébauche de l'appareil circulatoire est excisée, que cette opération entraîne une microphtalmie comparable à celle de l'œil du Protée. Dans ce cas, l'œil ne peut accomplir que la première période de son développement ; il acquiert la forme d'une vésicule optique primaire, mais la rétine ne s'étale pas, l'iris n'est pas différencié, la chambre interne de l'œil est faiblement développée et la choroïde ne présente qu'un faible développement. Il apparaît donc que réduction de la vascularisation et microphtalmie sont des manifestations liées l'une à l'autre.

VI. — Conclusions.

L'allongement des muscles oculo-moteurs, du nerf optique et des vaisseaux ophtalmiques, est lié à l'étirement des structures crâniennes et au développement énantiométrique du système nerveux diencéphalique, globe oculaire compris.

Les variations de la musculature extrinsèque des yeux demeurent dans les limites correspondant aux stades embryonnaires précédant la complète différenciation des muscles, c'est pourquoi les muscles dont l'apparition est la plus tardive font défaut chez le Protée.

La réduction des muscles de l'œil n'est pas propre au seul Protée. On la retrouve chez de nombreux Urodèles cavernicoles, par exemple chez *Typhlomolge*. L'absence du muscle rétracteur du bulbe est régulière également chez *Necturus, Siren* et *Pseudobranchus* (Hilton, 1956).

L'artère ophtalmique et ses branches présentent un calibre relativement faible. L'artère faciale et son anneau orbitaire sont réduits. Il convient de remarquer que les vaisseaux qui irriguent l'œil et les muscles extrinsèques de l'œil, sont eux-même faiblement développés.

La vascularisation veineuse paraît plus normale. La branche antéro-supérieure de la veine jugulaire draine le sang de la partie antérieure de l'orbite, et reçoit un capillaire issu de la région choroïdienne. La veine *capita lateralis* draine le sang de la partie moyenne de l'orbite et reçoit une branche choroïdienne au niveau du pôle postérieur de l'œil. La veine orbitaire draine le sang de la région postérieure de l'orbite, en arrière du globe oculaire.

Chapitre V.

LA CORNÉE DERMOÏDE, LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'ŒIL, L'IRIS ET LA RÉTINE CILIAIRE.

I. — La cornée dermoïde et les téguments sus-oculaires.

A. — Aspect externe de l'œil.

Dans la région postéro-dorsale du museau du Protée, l'œil est visible à l'œil nu comme un point noir. Il est perceptible à partir du stade embryonnaire chez lequel le bourgeon du membre antérieur présente la forme d'une palette. Encore qu'il soit déjà présent aux stades ontogéniques précédents, il n'apparaît à l'observateur qu'à partir du moment où le pigment oculaire se développe en prenant la forme d'un demi-cercle. La zone non colorée de ce demi-cercle correspond à l'emplacement de la fissure choroïdienne.

Au stade pendant lequel le bourgeon du membre postérieur se développe, la pigmentation oculaire s'accentue et le demi-cercle se transforme en anneau. Par la suite l'œil présente une couleur noire et une forme circulaire ; en son milieu ressort la tache claire du cristallin. Cet aspect est présent dès l'éclosion ; c'est l'époque où la transparence des tissus de la cornée et du cristallin atteint son maximum (figure h, planche I). Le cristallin se présente comme une minuscule sphère transparente. L'anneau précédemment signalé est, à ce stade, nettement visible ; il correspond à l'ensemble du globe oculaire coloré par le pigment de la suprachoroïde et de l'épithélium pigmenté de la rétine.

Au cours de la vie larvaire, l'œil demeure constamment visible. Chez le jeune, il se présente sous l'aspect d'un point noir au centre duquel la tache centrale du cristallin s'efface progressivement. La présence de l'œil est moins évidente chez l'animal sub-adulte. Il disparaît aux yeux de l'observateur lorsque la taille des individus atteint 10 à 20 cm. C'est pourquoi les biologistes ont coutume de dire — par exemple, Gostęjeva (1949) — que l'œil n'est plus apparent chez les animaux âgés. En fait, si l'on observe la tête de Protées mesurant entre 160 et 200 mm de longueur, on distingue souvent un petit point noir correspondant à l'appareil oculaire. Il est encore

visible, mais plus rarement, chez des individus mesurant 270 mm de longueur. Chez l'animal adulte, l'aspect de l'orbite dépend non seulement de la taille de l'œil, mais aussi de l'épaisseur des tissus qui le recouvrent, en particulier de la couche conjonctive qui sépare le globe oculaire des téguments. De ce fait, l'œil est plus fréquemment visible chez les mâles que chez les femelles, chez les individus maigres que chez les individus maintenus depuis longtemps en élevage, et qui sont plus gras.

1. *La transparence des téguments dans l'axe optique.*

La peau ou « cornée dermoïde » qui recouvre l'œil de la jeune larve est parfaitement transparente. Cette transparence varie en fonction inverse de l'âge et de la dédifférenciation de la « cornée dermoïde », c'est-à-dire de façon inverse à l'épaississement progressif de la peau au-dessus de l'œil.

Si on compare le tégument sus-oculaire du Protée larvaire à une cornée normale, on voit qu'il comprend un épithélium, une membrane assimilable à la membrane de Bowman, une couche de collagène assimilable au stroma ; seul, manque l'endothélium. Les téguments sus-oculaires de la larve présentent donc les caractères d'une « cornée dermoïde » dont la transparence reconnaît une origine tout à fait normale. Au cours de leur épaississement, les téguments conserveront pendant plusieurs années le même caractère de transparence.

2. *Morphogenèse de la « cornée dermoïde ».*

La cornée dermoïde est le résultat d'une évolution qui, initialement, correspond au développement normal de la cornée. Sous l'influence inductrice de la vésicule optique et du cristallin, l'ectoderme se transforme en épithélium cornéen primitif qui s'affine et devient transparent. D'autre part, le mésenchyme qui est à l'origine du « limbe scléral » s'accole à la base de l'épithélium cornéen, pour donner un stroma conjonctif présentant des fibrilles de collagène régulièrement disposées.

La différence entre la cornée dermoïde et une cornée normale se manifeste dans les étapes ultérieures de la différenciation conduisant à une cornée parfaite. Ces étapes font défaut chez le Protée.

La transparence se manifeste de façon maximale au moment où la peau ne comprend que deux couches de cellules étirées au-dessus de l'œil. Il se produit alors, comme il est normal, un phénomène d'induction organisatrice qui provoque la différenciation et la transparence de la cornée dermoïde, ainsi que l'inhibition de la pigmentation. Notons que ce stade est synchrone de celui de la différenciation thyroïdienne. Pour Coulombre (1964), la déshydratation de la cornée qui accompagne habituellement le développement de la transparence, est placée sous contrôle thyroxinien.

Hess (1889), Kohl (1891) et Schlampp (1891) admettent que la peau du Protée est susceptible de transmettre la lumière jusqu'à

l'œil. Leur interprétation implique que le cytoplasme des cellules de Leydig est capable de remplacer fonctionnellement la cornée, et de former une « cornée accessoire ». Hawes (1946) soutient qu'il ne s'agit là que d'un artefact de fixation, car les cellules de Leydig se rencontrent dans toute l'étendue de la peau et car leur cytoplasme se rétracte, souvent sous l'action de fixateurs, laissant apparaître un vide.

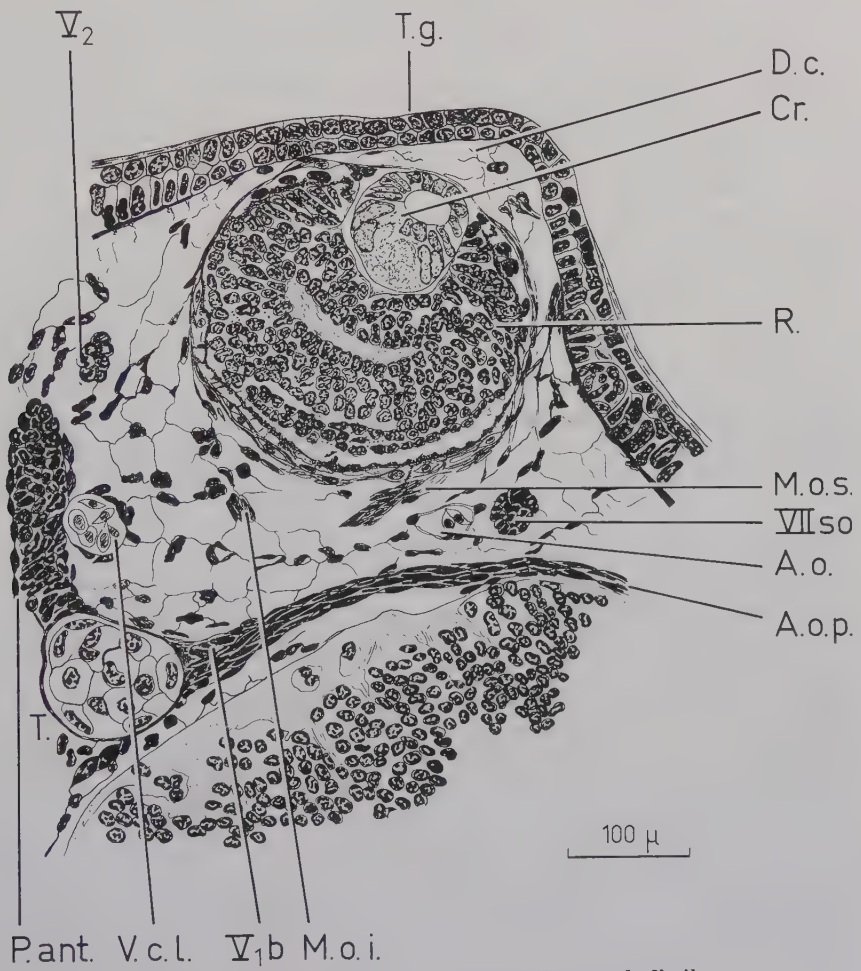


FIG. 20. — Dessin d'une coupe méridienne de l'œil d'une larve de Protée de huit jours.

La différenciation incomplète de la cornée, puis l'opacification et la reconstitution de la peau au-devant de l'œil sont conditionnées par des phénomènes biochimiques et spatiaux. D'une part, il s'agit d'une

« induction » rétinienne et cristallinienne et d'une « compétence » des tissus ectodermiques, faibles et ralenties par rapport aux manifestations analogues qui se déroulent chez les autres Urodèles (Chapitre XIV), d'autre part, de l'enfoncement du globe oculaire dans les tissus de l'orbite et de l'intercalation de mésenchyme entre la rétine et l'ectoderme.

3. *L'enfoncement de l'œil dans les tissus de l'orbite.*

L'ectoderme recouvre l'ébauche oculaire dont il épouse la forme. Il se creuse au moment de l'invagination de la vésicule optique primaire. Il redevient plan, au moment de la différenciation du cristallin, pour ensuite reprendre une forme convexe, ce qui a pour conséquence de mettre légèrement en saillie l'œil de la jeune larve. Comme chez tous les Urodèles, il est inclu dans une « cornée dermoïde » bombée.

La légère protubérance que l'œil forme à la surface de la tête s'atténue progressivement, tandis que l'axe optique s'incline légèrement par rapport à l'axe optique normal. Ce n'est que chez l'animal sub-adulte, suivant un phénomène lié aux transformations de toutes les structures céphaliques, que l'œil s'enfonce dans l'orbite alors que les téguments s'épaississent, que le cristallin disparaît et que la musculature, les vaisseaux et les nerfs de l'œil s'étirent. Comme la croissance de l'œil est minorante par rapport à celle de l'orbite, cette dernière prend chez le Protée adulte l'aspect déprimé que l'on observe très généralement chez les animaux microphtalmes.

B. — Les téguments sus-oculaires.

1. *Epaisseur.*

L'épaisseur des téguments du Protée est très variable suivant les régions. L'épaisseur est généralement plus grande dans les régions latérales de la tête que sur le dessus du crâne.

Au début du développement embryonnaire et après sa différenciation, l'ectoderme est plus épais au-dessus de la vésicule optique primaire que latéralement. En effet, il acquiert une épaisseur comprise entre 50 et 110-140 μ, lorsqu'il donne naissance à la placode cristallinienne. Dans le même temps, l'épaisseur de l'ectoderme de la zone latérale de l'œil passe de 25 à 30 μ environ.

Après la séparation du cristallin de l'épiderme basilaire, l'ectoderme apparaît plus mince dans l'axe de l'œil que latéralement. L'épaisseur de ces deux régions s'accroît, mais de façon dysharmonique.

Dans l'axe de l'œil, l'épaisseur est relativement stable car elle ne croît que de 18-20 μ à 20-25 μ environ. C'est le moment où la cornée dermoïde se différencie. Latéralement à l'œil l'épaisseur de l'ectoderme passe de 25-30 μ à 50-60 μ environ.

La différence d'épaisseur s'accentue quelque temps encore après l'éclosion, puis s'atténue ensuite très lentement. A l'âge d'un an,

l'épaisseur des téguments, au niveau de l'axe optique passe de 30 à 80-100 μ, alors que latéralement elle s'accroît de 60 à 100-120 μ.

On constate au cours de la vie que ces valeurs varient considérablement. La distance entre la base du conjonctif hypodermique et le sommet du globe oculaire augmente de 0 à 160 μ et plus. L'épaisseur de la peau dans l'axe de l'œil s'accroît de 80 à plus de 300 μ. Latéralement, elle augmente de 100 μ à plus de 350 μ. L'hypoderme prend une grande part dans cet accroissement d'épaisseur car il passe de 0 à plus de 200 μ.

Une légère différence d'épaisseur persiste toujours entre les téguments situés devant l'œil et les téguments recouvrant les régions adjacentes. Nous admettons qu'il n'y faut voir rien d'autre, qu'une différence comparable aux variations d'épaisseur que l'on relève dans les téguments qui recouvrent les diverses régions de la tête.

2. *Structure.*

L'étude de la structure des téguments au cours de leur différenciation en périderme et en épiderme basilaire et la description des étapes ultérieures de leur développement correspondent à des sujets traités dans les premiers chapitres de ce mémoire, ainsi que dans le chapitre treize.

Il semble inutile de décrire les téguments de l'animal adulte, car leur structure est mentionnée dans de nombreux ouvrages. Le trait essentiel qui mérite d'être retenu est celui qui est signalé par Rochon-Duvigneaud (1943) et Hawes (1946), à savoir que « devant l'œil la peau passe sans même perdre ses glandes ».

La description que nous donnons ci-dessous, intéresse les stades larvaires suivant l'éclosion, à l'époque où la différenciation des téguments en cornée dermoïde est maximale. La description porte aussi sur les premiers stades juvéniles, pendant lesquels l'involution cornéenne en tégument banal se manifeste.

a. Structure des téguments sus-oculaires en dehors de l'axe optique.

1) Epiderme.

L'épiderme est constitué superficiellement par le *stratum superficiale,* couche correspondant au *stratum corneum.* C'est une différenciation muqueuse (mucines P.A.S. + et alcianophiles) du cytoplasme des cellules muqueuses sous-jacentes. Ce sont des cellules épithéliales superficielles dont le corps cellulaire, lui-même, n'est pas coloré par le bleu alcian. A la surface de ces cellules pavimenteuses s'ouvrent les canaux des neuromastes de la ligne latérale.

Au-dessous, suivant l'âge de la larve, on observe de un à trois rangs de cellules épithéliales appartenant à la couche moyenne. Ces cellules, de forme polygonale, correspondent au *stratum intermedium* et ne présentent pas de spécialisation marquée, si ce n'est que leurs limites cytoplasmiques sont nettes et que les cellules sont souvent réunies par des tonofibrilles d'anastomose.

Plus profondément encore prend place une rangée de cellules basales allongées perpendiculairement à la surface de la lame basale, partie externe de la membrane basale. Le cytoplasme du pied de ces cellules est légèrement phloxinophile.

Fig. 21. — Dessin d'une coupe méridienne maximale dans l'œil d'une larve de Protée de deux mois.

On observe aussi dans l'épiderme l'existence d'organites divers, en particulier les neuromastes sensitifs de la ligne latérale et les cellules de Leydig. Les neuromastes sont étudiés dans le second

chapitre de ce mémoire. Les cellules de Leydig sont de grosses cellules que l'on observe fréquemment dans l'épiderme céphalique latéral. Leur noyau est de faible taille ; il est plongé au sein d'un cytoplasme clair. Dans le cytoplasme, on observe une condensation granuleuse de matériel faiblement P.A.S., mais surtout alcianophile. Dans ces cellules (mais également dans les cellules muqueuses de l'épiderme) on remarque des globules très réfringents de tailles diverses et d'une belle couleur rose ; certains sont noirs. Les globules sont également colorés par la laque d'hématoxyline ferrique. L'interprétation de ces cellules est délicate. L'interprétation la plus récente est celle de Kelly (1966). Pour lui, il pourrait s'agir d'organites réservoirs et protecteurs lors de la déshydratation des téguments. Notons que ces cellules disparaissent après la métamorphose chez les Amphibiens normaux, alors qu'elles persistent chez les espèces conservant constamment un mode de vie aquatique, comme c'est le cas pour le Protée.

2) Membrane basale.

La membrane basale comprend une lame basale et une couche de collagène. La lame basale est très réfringente ; elle fixe les colorants du tissu conjonctif et elle est aussi légèrement P.A.S. +. La couche de collagène est constituée de fibrilles de collagène, disposées en lames orientées. La membrane basale sépare l'épiderme du derme sous-jacent.

3) L'hypoderme.

Le derme est constitué par une couche de lamelles conjonctives disposées en lames orientées parallèlement ; elles correspondent à la « sub-epidermal collagenous lamella » de Fujii (1968). Les formations très réfringentes sont P.A.S.+ et prennent les colorants du tissu conjonctif. Elles présentent une épaisseur de 1 à 2 µ chez la jeune larve ; elles peuvent mesurer plus de 100 µ chez l'animal adulte où elles servent d'emballage élastique aux glandes et assurent le maintien de la peau.

La couche conjonctive sépare l'épiderme de la zone vasculo-pigmentaire hypodermique. Cette région comprend des mélanophores (cellules aplaties renfermant des grains de pigment mélanique), de nombreux fibroblastes sous-cutanés, des capillaires et des terminaisons nerveuses. Les fibroblastes servent de lien entre la peau, les tissus conjonctifs lâches de l'orbite et les organes qu'elle renferme.

b. La cornée dermoïde du Protée.

L'étude des téguments montre qu'il n'existe ni vraie cornée, ni vrai limbe scléro-cornéen. Seule, existe une ébauche de cornée ou « cornée double » composée d'une couche cutanée et d'une couche sclérale.

1) La couche cutanée ou couche superficielle de la cornée dermoïde.

Dans l'axe de l'œil, on observe deux couches de cellules épithéliales pavimenteuses, correspondant à l'épithélium cornéen superficiel et basal.

Au-dessous, on observe la lame basale réfringente et conjonctive qui correspond à la membrane de Bowman. Elle semble s'interrom-

Fig. 22. — Dessin d'une coupe méridienne dans l'œil d'un jeune Protée de six mois et demi.

pre tant elle est fine. Cette lame se situe au-dessus du sous-épithélium fibreux correspondant au stroma collagène, qui est lui-même accolé au limbe scléral.

Les téguments recouvrent l'œil, mais ils s'amincissent et deviennent bombés et transparents. On n'observe ni cellule muqueuse, ni glande, ni cellule de Leydig, ni pigment ; mais dès que l'on s'écarte de l'axe optique, ou lorsque la larve se transforme en adulte, les téguments s'épaississent très progressivement et réacquièrent les organites habituels.

2) La couche sclérale ou couche oculaire de la cornée dermoïde.

La couche sclérale, issue des cellules du mésenchyme, passe devant le cristallin et s'accole à la basale conjonctive de la couche cutanée.

Généralement formée de deux couches de fibroblastes aux noyaux et aux cytoplasmes extrêmement aplatis, cette couche est mince et fibreuse, comme la sclérotique qu'elle prolonge antérieurement.

La membrane sclérale forme une coupe au-devant de l'œil. Membrane sclérale et sclérotique contribuent ainsi à la formation du « kyste oculaire » qui enclôt l'œil.

Lors de l'enfoncement de l'œil à l'intérieur des téguments, la couche sclérale et la couche cutanée se séparent, chacune évoluant alors indépendamment de l'autre. La couche sclérale forme un « limbe scléral » conjonctif et fibreux qui s'épaissit chez l'animal adulte.

3) Structure et morphogenèse comparée de la cornée dermoïde.

Chez le Protée, la membrane de Descemet et l'endothélium cornéen que l'on observe dans la cornée des Mammifères, n'ont pas été retrouvés, pas plus que les tissus mucoïdes qui prennent place entre la cornée épithéliale et la cornée sclérale des Cyclostomes.

La cornée de type dermoïde du Protée est une formation bi-stratifiée, comparable à la coque cornéo-sclérale de l'Ammocète (Cyclostomes), de certains poissons Téléostéens (Anguilles et Congres), des Dipneustes et de l'*Ichtyophis* (Amphibien Apode).

Rochon-Duvigneaud (1943) écrit que : « la plus épaisse cornée dermoïde n'est autre chose que la peau qui s'est développée devant l'œil comme sur le reste du corps ». Ne s'agit-il pas d'un processus de ce genre, quelque peu exagéré chez le Protée, où la cornée dermoïde se transforme en tégument semblable à celui des autres régions du corps ? Ce phénomène est lié à l'enfoncement de l'œil et du cristallin dans les tissus de l'orbite, et à l'interposition de mésenchyme entre les téguments et le globe oculaire.

On a montré que la présence de la coupe rétinienne est nécessaire à la formation, mais aussi au maintien, des structures de la cornée. Isolée de l'œil, la cornée externe des Poissons, tout comme la cornée des Amphibiens, ne se différencie qu'incomplètement ou même se transforme en une peau banale (Lopashov et Stroeva, 1963 ; Coulombre, 1964).

3. *Ultrastructure.*

a. Epithélium superficiel.

La couche superficielle de la cornée dermoïde est constituée de cellules épithéliales. La structure de l'apex des cellules qui est en contact avec le milieu extérieur, est mal définie. Seules les tonofibrilles y sont extrêmement abondantes.

Les cellules sont engrenées les unes dans les autres. Les membranes plasmiques sont digitées et invaginées. Des espaces intercellulaires clairs dénommés « lacunes intraectodermiques » les séparent. De nombreux desmosomes les réunissent.

Ces desmosomes correspondent à la définition donnée pour les « autodesmosomes » dans la classification de Bennett (1969). Ils unissent une région de la surface de la cellule à une portion identique de la surface d'une autre cellule. Ce sont des « isodesmosomes » car ils réunissent des cellules de même type. Les deux épaisses membranes du desmosome sont associées à du matériel cytoplasmique condensé à leur niveau (l'épaisseur totale est 900 Å environ pour chacune) ; c'est un matériel dense dans lequel s'insèrent de nombreux tonofilaments. Ces tonofilaments s'enfoncent dans le cytoplasme vers d'autres desmosomes. Ce sont donc des desmosomes servant à l'adhérence cellulaire. L'espace entre les membranes du desmosome (625 Å environ) est occupé par du matériel « dense » aux électrons. Une lame plus opaque et finement granuleuse se trouve à égale distance entre les deux membranes.

Les cellules ne renferment que les organites habituels et en petit nombre : vacuoles claires, grains de glycogène, mitochondries allongées et arrondies. Le cytoplasme est essentiellement occupé par des tonofibrilles de 30 à 60 Å d'épaisseur.

Le cytoplasme apical des cellules des régions latérales des téguments sus-oculaires renferme des vésicules sphériques ou ovoïdes de grande taille, les unes claires, les autres plus foncées. Ces vésicules contiennent une substance muqueuse finement granuleuse.

PLANCHE V.

a. — Electromicrographie. Epithélium basal et stroma de la « cornée dermoïde ». (G × 22 000).

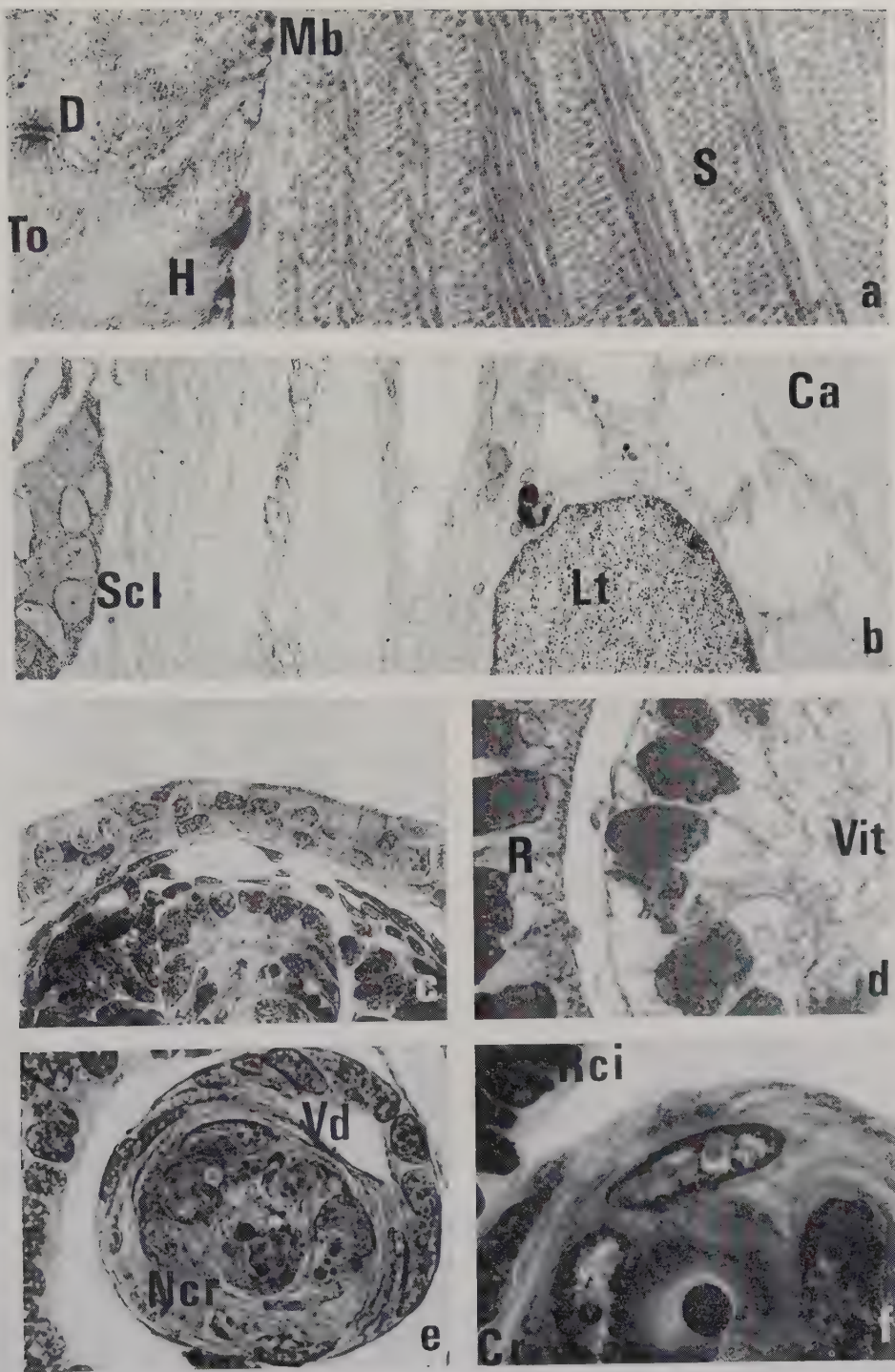
b. — Electromicrographie. Limbe scléral. (G × 21 400).

c. — Microphotographie de l'œil d'une larve de Protée, où l'on remarque le limbe scléral, la chambre antérieure de l'œil et le cristallin.

d. — Microphotographie du cristallin au moment de sa différenciation. Remarquer l'aspect radié et le vitellus.

e. — Microphotographie du cristallin larvaire. Remarquer la vésicule et l'aspect du nucleus.

f. — Microphotographie du cristallin à la fin de la vie larvaire. Remarquer les fibres cristalliniennes, les vacuoles intranucléaires et les plages de dégénérescence.


Mb
D
S
To
H
a
Scl
Ca
Lt
b
R
Vit
d
c
Vd
Ncr
e
Rci
Cr
f

b. Epithélium basal.

L'épithélium basal de la cornée dermoïde est formé de cellules dont les noyaux occupent la plus grande partie. Dans ces noyaux plurilobés, on observe un ou deux nucléoles à chromatine rubanée. Les cellules de l'épithélium basal sont attachées entre elles par des desmosomes. Cependant, les desmosomes et les tonofilaments sont moins nombreux et les espaces intercellulaires moins marqués que dans l'épithélium superficiel. Les mitochondries très allongées sont peu nombreuses. Le réticulum endoplasmique et l'ergastoplasme sont peu développés. On observe encore quelques vacuoles au contenu homogène bordées par un liseré osmiophile caractéristique des lipides.

Dans l'épithélium sus-oculaire, si on s'écarte quelque peu de l'axe optique, ou bien si on examine non plus une larve mais un jeune animal, on peut observer des cellules de Leydig ou des cellules muqueuses.

Les cellules de Leydig renferment de curieuses formations qui sont comparables à de grandes vacuoles de 2 à 10 µ, et plus, de diamètre. Une fine membrane entoure une accumulation de vésicules claires de 0,4 à 0,6 µ (mucus ?) entourées par un matériel finement granuleux. Au sein de la collection de vésicules, une condensation très opaque peut atteindre 2 à 3 µ, quelquefois plus, et pourrait correspondre aux globules très réfringents que l'on observe sur les coupes à la paraffine. Le noyau de la cellule est de petite taille. Le cytoplasme renferme quelques mitochondries et des enclaves de lipides.

Les cellules sécrétant du mucus possèdent un cytoplasme floculé, renfermant des vésicules de grande taille plongées dans un matériel homogène, comparable à celui que figure Fawcett (1969). La liaison de ces cellules avec les cellules épithéliales voisines est lâche, les desmosomes sont peu nombreux et la lumière intercellulaire, qui semble être amplifiée par les agents fixateurs, est très grande.

c. La membrane basale et le collagène du stroma.

La liaison entre l'épithélium de la cornée dermoïde et la membrane basale, assimilée à la membrane de Bowman, appartient au type dermo-épithélial (figure a, planche V).

Les tonofilaments des cellules de l'épithélium basal de la cornée dermoïde s'attachent sur des « hémidesmosomes ». La membrane interne de ces desmosomes est très épaisse ; il est difficile de la séparer de la membrane externe, car la fente intercellulaire est mince.

La « globular layer » de la lame basale de l'épiderme, est remplacée par une membrane assimilée à la membrane de Bowman, car elle est constituée par un très fin feutrage fibrillaire plongé dans un ciment amorphe. Son épaisseur est de 0,19 à 0,4 µ.

Au-dessous, on observe des couches alternées de fibres de collagène orientées parallèlement entre elles et perpendiculairement par

rapport à la couche suivante. Nous assimilons ce collagène au stroma. Le nombre de couches dépasse quinze, et leur épaisseur va croissant de 0,2 à 0,8 μ en profondeur. Comparé à une cornée normale, le nombre de fibres de collagène est faible. Le diamètre des fibrilles de collagène est compris entre 690 et 770 Å environ, chiffre élevé pour une cornée. La périodicité entre deux stries de la fibrille collagène est de 570 Å environ, ce qui est tout à fait normal. La présence de couches alternées de fibrilles de collagène étroitement serrées, correspond à une disposition nécessaire pour assurer la transparence des tissus.

d. La cornée sclérale.

La cornée sclérale est formée de cellules allongées, surtout de fibroblastes très étirés plongés au milieu de couches de collagène (figure b, planche V). Le stroma rejoint le conjonctif hypodermique qui renferme des faisceaux croisés de fibres de collagène. Le nombre de fibres de ces faisceaux dépasse celui des couches du stroma.

La cornée sclérale délimite la chambre antérieure de l'œil qui renferme un matériel très finement granuleux, correspondant à l'humeur vitrée.

e. L'hypoderme latéral par rapport à l'axe oculaire.

L'hypoderme latéral est constitué par une couche vasculo-pigmentaire. Il renferme des mélanocytes ramifiés contenant de nombreux mélanosomes de 0,1 à 1 μ de diamètre. Les mélanocytes sont plongés au sein du conjonctif hypodermique qui est plus épais que le stroma, mais dont la disposition est moins régulière. Les fibroblastes sont ramifiés et leurs prolongements sont disposés comme des septa, entre les faisceaux entrecroisés du collagène. On note enfin la présence dans l'hypoderme de faisceaux nerveux et de capillaires qui renferment d'énormes érythrocytes.

II. — La chambre antérieure de l'œil.

Rattachés à la sclérotique, les éléments fibroconjonctifs délimitent, en avant du cristallin et de l'iris, une chambre antérieure de l'œil. Cette chambre est séparée du conjonctif de l'orbite (figure c, planche V). La chambre antérieure de l'œil demeure le plus souvent réduite car elle est occupée entièrement par le cristallin. Elle est encore bien visible chez les animaux sub-adultes au stade pendant lequel la taille du cristallin commence à diminuer (figure n° 28).

Les chambres antérieure et postérieure de l'œil communiquent entre elles. Le vitré occupe tout l'espace péri-lenticulaire disponible. Cette disposition et celle de la cornée double ne sont pas sans rappeler « les constantes ectoblastiques » de l'œil embryonnaire.

L'angle camérulaire, qui occupe l'espace triangulaire compris entre le limbe scléral et l'iris, est réduit à sa plus simple expression. Tout au plus, observe-t-on entre le « limbe scléral » et la masse de cellules du repli de l'épithélium pigmentaire et de la rétine ciliaire un vestige de canal de Schlemm et d'endothélium trabéculaire.

III. — L'iris.

Lors de l'étalement de la rétine se différencient les deux couches de la *pars iridica* de la rétine. La partie irienne de la rétine est séparée de la rétine ciliaire par l'angle iridociliaire.

Cette partie de l'œil fait pratiquement défaut chez le Protée. Seul, le pli de continuité du feuillet pigmentaire et de la rétine constitue les limites d'un orifice pupillaire de type embryonnaire. Ainsi, le feuillet pigmenté de la rétine permet à la vésicule oculaire de jouer le rôle de chambre noire.

IV. — La rétine ciliaire.

La zone antérieure de la vésicule optique, qui entoure le cristallin, est peu différenciée et ne dépasse pas le stade de feuillet épithélial double. La rétine ciliaire (*pars ciliaris retinae*) est située entre la rétine visuelle et le repli pupillaire. Le repli irien peu développé, qui se trouve en continuité avec l'épithélium pigmenté, correspond à l'iris (ou *pars iridica retinae*).

La zone ciliaire de la rétine des Urodèles, doublée de son épithélium pigmenté, est limitée par la racine de l'iris et par le bord de la rétine dont elle est séparée par l'*ora serrata*. La rétine ciliaire du Protée se présente, sur coupes, comme une zone épaisse, approximativement triangulaire dont la pointe approche du cristallin et dont la base n'est séparée de la rétine que par un repli ciliaire. Le repli de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmenté s'arrondit chez l'animal adulte.

La rétine ciliaire prolonge la rétine dont elle possède la même membrane limitante interne. Le feuillet pigmentaire qui la double extérieurement est désigné sous le nom de « partie antérieure de l'épithélium pigmenté de la rétine ». Les cellules allongées de la rétine ciliaire du jeune animal présentent une disposition radiée, ce qui permet de distinguer facilement la rétine ciliaire de la rétine *stricto sensu*. La rétine ciliaire est plus étirée et de type épithélial. Sa différenciation chez l'individu adulte ne dépasse pas l'état correspondant aux stades embryonnaires des autres Urodèles (le stade 33 du Pleurodèle par exemple).

Suivant la règle générale, le feuillet externe pigmenté et le feuillet interne rétinien qui étaient séparés dans toute la partie visuelle de la rétine sont unis entre eux.

On n'observe pas de muscle ciliaire entre le limbe scléral et la rétine ciliaire, pas plus que d'attache zonulaire du cristallin (ou ceci est exceptionnel), ni de procès ciliaires péricristalliniens. La zone ciliaire est plane et répond à la définition de la « zone intermédiaire » de Rochon-Duvigneaud (1943).

Entre la couche pigmentée de la rétine ciliaire et la sclérotique fibreuse, la couche chorio-capillaire est discontinue. La sclérotique, d'abord mince, s'épaissit avec l'âge.

La membrane plasmatique superficielle des cellules claires de l'épithélium ciliaire présente de nombreux « replis » (figure d, planche VI). Cet aspect est créé par l'interdigitation de cellules contiguës. L'épithélium est séparé de la chambre postérieure de l'œil par une « membrane basale », condensation du matériel de la chambre de l'œil et qui épouse étroitement le contour des cellules. Dans ces cellules on distingue des mitochondries, des fibrilles, des vésicules appartenant probablement au réticulum endoplasmique et de nombreux ribosomes libres.

Fig. 23. — Dessin d'une coupe méridienne de l'œil d'un Protée de 240 mm de longueur.

V. — Conclusions.

Les téguments sus-oculaires de la larve de Protée se différencient en une cornée dermoïde transparente. Ultérieurement cette cornée dermoïde involue et se transforme en peau banale.

La structure de la cornée dermoïde double, de la chambre antérieure de l'œil, de la rétine ciliaire ainsi que l'absence de développement irien sont des dispositions acquises à la fin du développement embryonnaire, et qui n'évolueront guère par la suite.

Chapitre VI.

LE CRISTALLIN ET LE CORPS VITRÉ.

I. — Introduction.

L'existence d'un cristallin dans l'œil du Protée fut ignorée pendant longtemps. Cet appareil fut même cité comme l'exemple d'un développement aberrant, chez lequel la lentille cristallinienne ne se forme pas à partir de l'ectoderme. Seuls, Wiedersheim (1890) et Schlampp (1892) ont soutenu que le cristallin du Protée, comme celui de tous les Vertébrés, se différenciait à partir de l'ectoderme.

L'absence de cristallin dans l'œil de l'animal adulte, sur laquelle pourtant s'accordent tous les auteurs, n'est pas constante. Un certain nombre de Protées de grande taille possèdent un cristallin, à vrai dire très rudimentaire (figure n° 23) mais cependant reconnaissable.

L'étude de l'appareil oculaire du Protée montre que la structure et l'évolution du cristallin sont étroitement liées à celles des autres parties de l'œil.

La morphogenèse embryonnaire et larvaire du cristallin est décrite dans le premier chapitre. Les principaux caractères qui peuvent être observés lors de la différenciation, de l'involution et de la régénération du cristallin sont développés dans les chapitres quatorze et quinze.

Les résultats exposés dans ces divers chapitres établissent que « l'influence inductrice » de la vésicule optique sur l'ectoderme et la « compétence » de cet ectoderme sont faibles et ralenties.

L'observation du développement ne peut que confirmer l'existence d'une induction faible et lente, incapable de conduire à son terme l'édification du cristallin et responsable de l'involution de cet organe. De plus, on constate que les bords de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmenté conservent pendant plus d'une dizaine d'années la faculté de régénérer une formation cristallinienne réduite.

Le présent chapitre sera plus directement consacré à l'étude structurale du cristallin, au moment où sa différenciation est maximale et lors de son involution ultérieure. Nous décrirons également les caractères dégénératifs observés, c'est-à-dire les modifications liées à la dégénérescence des tissus du cristallin.

II. — Structure et évolution du cristallin.

A. — Le cristallin de l'embryon.

La vésicule cristallinienne se forme par reploiement de l'épiderme basilaire, au stade correspondant à la présence d'un bourgeon du membre antérieur de forme conique (figures e et f, planche II). Au cours des stades ultérieurs, la vésicule se sépare de l'ectoderme et prend la forme d'une sphère épithéliale aux cellules rayonnantes dont les noyaux sont repoussés vers l'extérieur. Au centre de la vésicule, la lumière (souvent appelée « vésicule ») renferme des plaquettes vitellines (figure d, planche V). Les tissus du cristallin primitif sont très chargés en vitellus. Le cristallin est entouré par une mince membrane, issue de la membrane basale de l'ectoderme, qui devient une « cristalloïde » réfringente ; épaisse de moins d'un micron, elle se colore comme le collagène.

Plus tard, le pôle antérieur de la vésicule s'organise en un épithélium monocellulaire. Au pôle postérieur, les cellules s'étirent pour donner naissance aux fibres cristalliniennes primitives qui se réunissent en un nucleus. Le cristallin présente alors l'aspect d'une sphère transparente et ne dépassera guère ce niveau de différenciation. On observe déjà à ce stade des organites que nous assimilerons, plus loin, à des vacuoles lytiques ; elles sont peu nombreuses.

B. — Le cristallin de la larve.

Après l'éclosion, le cristallin, qui est globuleux, atteint un diamètre moyen de 90 à 100 μ (figure e, planche V). Il ne dépasse que très peu le plan pupillaire ; il prend place à l'intérieur d'une chambre délimitée par le limbe scléral conjonctif, la rétine et la rétine ciliaire, contre lesquelles il est accolé. Il n'est séparé de ces formations que par les membranes basales. L'espace compris entre le cristallin et la coupe rétinienne s'accroît ultérieurement, mais de façon limitée.

Les cellules de l'épithélium cristallinien conservent encore, plus ou moins, la disposition radiée primitive. Elles forment une couche de cellules cubiques située au pôle antérieur. Le cristallin n'est plus entouré par une membrane cristalloïde très mince, mais par une différenciation externe des cellules épithéliales. Cette membrane ne deviendra jamais une capsule cristallinienne épaisse.

Les cellules cristalliniennes provenant de l'épithélium latéro-postérieur du cristallin sont allongées et disposées de façon concentrique autour d'un gros noyau cristallinien d'environ 40 à 50 μ. Elles se différencient en fibres cristalliniennes primitives. Dans le nucleus, les noyaux cellulaires en voie de dédifférenciation, encore que plus ou moins amorphes, conservent cependant, pendant longtemps, leur individualité. Dès les premiers stades larvaires, on constate la présence de figures de pycnose et aussi de petites vacuoles qui accompagnent la lyse cellulaire.

On observe la persistance, entre l'épithélium antérieur et le nucleus de ce cristallin rudimentaire, de la lumière de la vésicule cristallinienne primitive. Elle n'est pas oblitérée ; elle est excen-

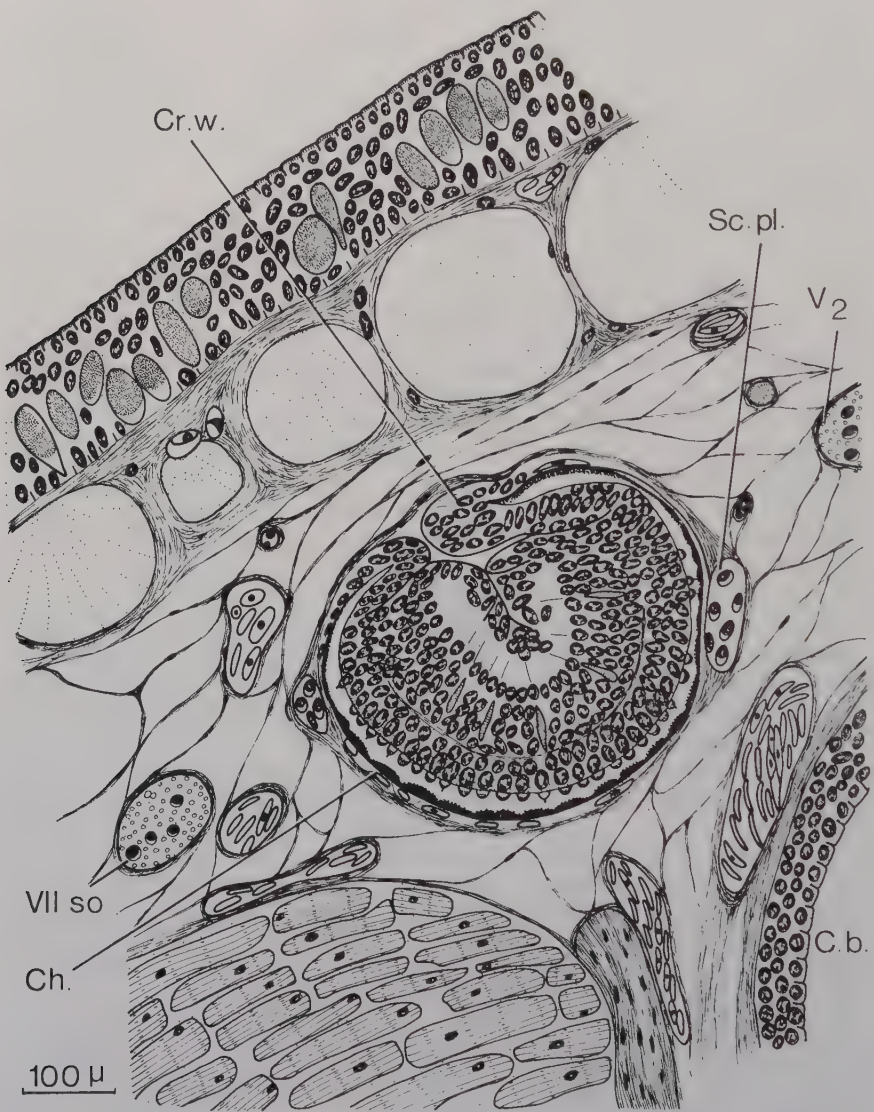


Fig. 24. — Régénération du cristallin chez un Protée de 229 mm de longueur.

trée par suite du développement du nucleus et de l'amincissement de l'épithélium antérieur. Elle est devenue irrégulière ; sa taille atteint 25 à 40 µ. Elle n'est séparée des cellules qui l'entourent que par

une mince condensation cytoplasmique. Sa région interne renferme du matériel provenant de la désintégration des cellules du cristallin. Cette disposition rappelle celle qui a été signalée dans le cristallin d'*Anoptichthys jordani*, poisson aveugle étudié par Lüling (1953). L'examen de nombreuses larves établit que la lumière de la vésicule primitive du cristallin se transforme en une vésicule de dégénérescence.

C. — Le cristallin de la larve âgée et de l'animal juvénile.

Le cristallin présente à peu près la même organisation que chez la jeune larve. On note cependant l'extrême variabilité de sa taille qui, dans l'ensemble, demeure en moyenne de 90 à 100 µ. Un vitré, de volume limité, sépare la cristalloïde de la membrane limitante interne de la rétine.

L'épithélium antérieur, monostratifié, conserve parfois ce caractère ; cependant, il peut aussi s'amincir et disparaître au niveau de l'axe optique. Le nombre des cellules ou fibres cristalliniennes primitives diminue avec l'âge. La disposition de ces fibres tend aussi à devenir moins régulière. Le nombre des cellules décroît, en suite de quoi la taille du cristallin se réduit, ce qui a pour effet de donner un aspect irrégulier et grossier au cristallin de l'animal sub-adulte.

La taille du nucleus cristallinien diminue progressivement en fonction de l'âge, et son organisation se modifie (figure f, planche V). Le matériel cellulaire prend un aspect amorphe et vitreux. Au début, il est rétracté concentriquement comme dans un cristallin normal ; mais par la suite, les vésicules de lyse cellulaire et les plages de dégénérescence prédominent.

La vésicule interne du cristallin perd sa forme primitive et épouse le contour des cellules qui l'entourent. Dans l'axe du cristallin, cette vésicule remplace l'épithélium capsulaire ; elle peut entrer en communication avec l'extérieur. A l'intérieur, on constate toujours la présence de matériaux de déchet. Chez l'animal adulte, au cours des stades ultimes de la réduction du cristallin, cette vésicule n'est plus visible (figures n° 30 et n° 23). Avec la disparition des éléments cristalliniens, la membrane se plisse et l'organe se « ratatine ».

D. — Disparition du cristallin.

Les facteurs qui conditionnent la disparition du cristallin se manifestent déjà chez l'embryon, alors qu'il n'est pas encore différencié. La croissance se ralentit et devient énantiométrique par rapport à celle du corps. En même temps, on observe des phénomènes de destruction cellulaire. Le cristallin disparaît généralement chez des animaux mesurant de 80 à 120 mm de longueur. Cependant, il peut disparaître précocement, ou plus tardivement.

La réduction du cristallin est un phénomène fréquent chez les Vertébrés cavernicoles. Le cristallin est le premier atteint, confirmant la règle suivant laquelle la régression « procède en sens

inverse du développement ontogénétique ». Il en est ainsi chez un reptile *Rhineura floridana*, les poissons *Amblyopsis spelaea* et *Anoptichthys jordani*, un Urodèle *Eurycea* (*Typhlomolge*) *rathbuni*, etc.

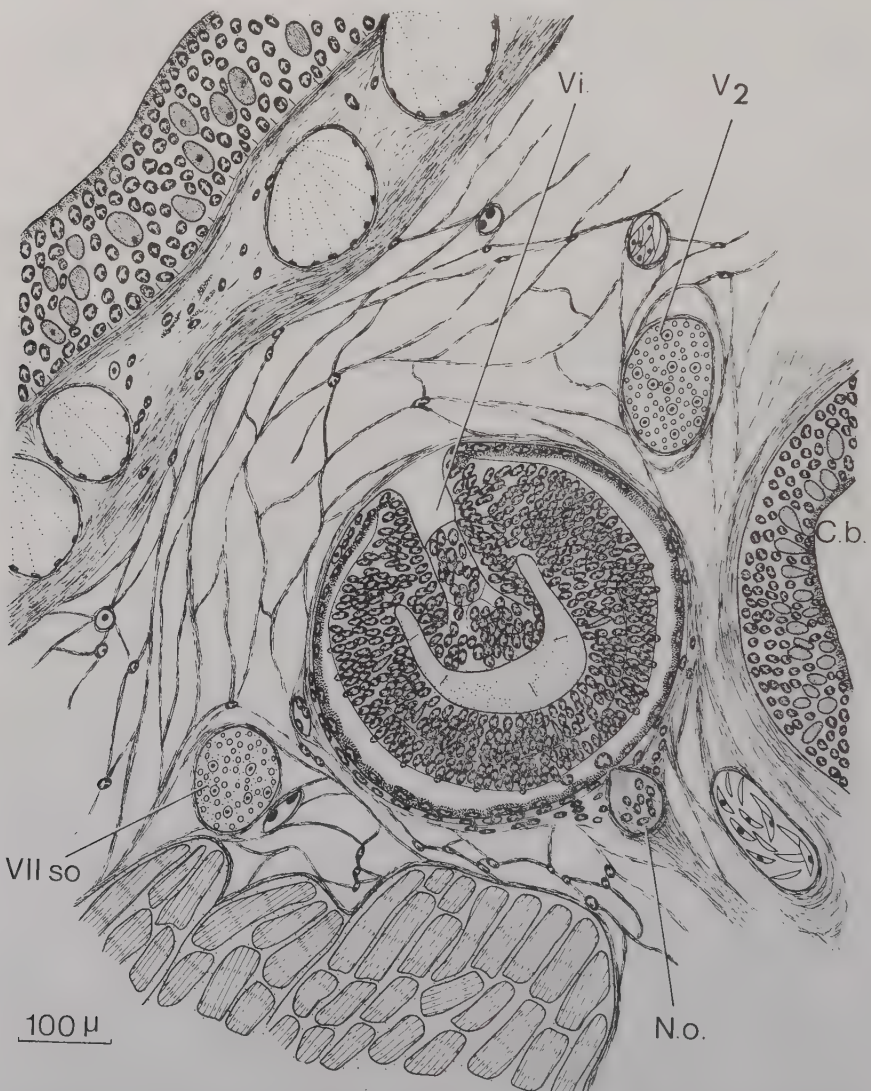


Fig. 25. — Dessin d'une coupe dans le globe oculaire d'un Protée de 160 mm de longueur. La rétine se replie sur elle-même. On n'observe pas de prolifération cellulaire.

Chez les Protées adultes, la place occupée normalement par le cristallin peut être prise par des cellules proliférant à partir du repli de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmentaire. Cette masse épi-

théliale comble la cavité laissée libre par la résorption du cristallin ; cependant elle ne disloque pas la rétine comme on l'a faussement prétendu. Celle-ci se reploie seulement un peu plus sur elle-même et, de ce fait, la couche des cellules ganglionnaires perd toute régularité (figure n° 25).

Le cristallin rudimentaire du Protée inhibe, par sa présence, la prolifération de cellules à partir du bord du feuillet pigmentaire et de la rétine ciliaire. Ce phénomène est bien connu chez les Urodèles, depuis les travaux de Colucci (1891) et de Sato (1933). A l'ordinaire après extirpation du cristallin, le bord dorsal de l'iris reconstitue un cristallin ; mais si le bord dorsal de l'iris ne peut assurer sa prédominance organisatrice, il se produit une prolifération autour de l'iris ; dans ce cas, la régénération wolffienne du cristallin devient aléatoire, sinon impossible (Sato, 1961). C'est ce que nous avons observé chez le Protée (chapitre XV).

Comme l'avait déjà remarqué Hawes (1946), la prolifération de cellules à partir du bord de la rétine ciliaire n'est pas due à un processus dégénératif ; elle correspond à la manifestation inachevée de processus organisateurs destinés à la régénération du cristallin.

La régénération incomplète du cristallin peut être rapprochée de sa différenciation incomplète et de sa labilité, phénomènes régis par une « induction » et une « compétence » faibles par rapport à l'induction et à la compétence des tissus d'Urodèles épigés.

III. — Ultrastructure.

Nous décrirons l'ultrastructure de la « membrane cristalloïde » et celle des cellules de l'épithélium cristallinien.

La « cristalloïde » est issue de la membrane basale de l'ectoderme après invagination de la vésicule cristallinienne. Elle est visible chez l'embryon, la larve, le jeune et même l'adulte.

Chez les Vertébrés, cette « membrane » se transforme, en général, en capsule cristallinienne, membrane épaisse, peu dense et homogène dans laquelle à fort grossissement (plus de 50 000 fois) on distingue une structure lamellaire (Bahr, 1954). Elle est surtout composée de protéines et de mucopolysaccharides (Missoten, 1964).

Cette formation n'est pas différenciée chez le Protée où, en microscopie photonique, on observe une membrane réfringente et P.A.S.+ (figure e, planche V).

Chez la larve, cette lame ne peut correspondre qu'à une différenciation externe des cellules qui restent de type épithélial. La « membrane » plasmique apicale des cellules est irrégulière. Elle les sépare du matériel très finement granuleux, peu dense, homogène ou parfois floculé de l'humeur vitrée (figure a, planche VI). Cette « membrane » reste à l'état de différenciation propre à l'embryon, état qui correspond à celui de l'embryon de poulet, avant même la fin de

l'invagination de la placode (Porte, Stoeckel et Brini, 1968). Ainsi, dès ce stade, le développement du cristallin est perturbé par rapport au développement normal.

L'espace compris entre le noyau des cellules cristalliniennes et le vitré est peu important car les noyaux sont de grande taille. Le nucléoplasme renferme un matériel condensé en granules régulièrement répartis. L'espace entre les feuillets de la membrane nucléaire présente des dilatations.

Dans ces cellules demeurées partiellement de type épithélial on observe des organites propres aux fibres cristalliniennes évoluées. Le réticulum endoplasmique et l'ergastoplasme sont très abondants. Ce dernier présente des vésicules dilatées, aux parois souvent recouvertes de ribosomes ; ceux-ci ne sont pas aussi nombreux que ceux que l'on observe dans les fibres cristalliniennes d'autres animaux. On retrouve également des fibrilles de 20 Å de diamètre, groupées en petits paquets de 0,20 à 0,50 µ de long. Ces fibrilles seraient, pour Wanko et Gavin (1960), formées de protéines cristalliniennes. Entre les vésicules de l'ergastoplasme, on observe la présence d'un matériel granuleux et dense, ainsi que quelques vésicules de 0,40 à 0,60 µ de diamètre. Les mitochondries sont globuleuses, ou bien elles sont très étirées (1,20 à 1,60 µ) et prennent la forme d'une massue. Elles présentent des crêtes claires au sein d'une matrice dense.

Le trait caractéristique des cellules cristalliniennes réside dans l'abondance de ribosomes isolés et du réticulum endoplasmique ainsi que dans la forme sinueuse et peu distincte de la limite qui sépare la cellule cristallinienne et le vitré.

Les régions profondes du cristallin sont constituées par le cytoplasme des cellules précédemment décrites. Ce cytoplasme renferme les mêmes organites : noyaux ou matériel granuleux, mitochondries allongées, fibrilles en petits paquets, réticulum endoplasmique et ribosomes abondants. Comme dans les fibres cristalliniennes, on observe de très rares desmosomes. Les deux membranes, très denses, de ces desmosomes ont une épaisseur de 200 Å et un espace intercellulaire de 302 Å rempli d'un matériel opaque.

La grande originalité de ces cellules est de renfermer des vacuoles entourées par une membrane, et qui paraissent correspondre aux foyers de dégénérescence observés en microscopie optique.

IV. — La dégénérescence du cristallin.

A. — Données biométriques.

La dégénérescence du cristallin se manifeste au niveau cellulaire, mais peut également être mise en évidence par les méthodes biométriques.

L'amplitude des variations observées, au niveau de l'organe visuel du Protée, montrent que l'évolution de sa taille ne peut être représentée par une courbe tracée à partir des valeurs moyennes. Aussi,

sans entrer dans les détails, donnerons nous les valeurs maximales et minimales mesurées de la taille du cristallin. L'essentiel nous paraît être de fournir une image de l'évolution du cristallin, en faisant appel aux méthodes biométriques.

TABLEAU.

Résumé de l'évolution du cristallin au cours des grandes périodes de la vie du Protée.

Stades	Taille du corps en mm	Diamètre moyen de l'œil en μ	Diamètre moyen du cristallin en μ	Rapport entre la taille du cristallin et celle du corps donné en ‰		Rapport entre la taille du cristallin et celle de l'œil donné en %	
				Valeurs observées	Valeurs limites calculées	Valeurs observées	Valeurs limites calculées
A. Embryon de 70-90 jours où le cristallin se différencie	11 à 15	200 à 330	120 à 75	7,5 à 6	10,9 à 5	42 à 35	60 à 23
B. Eclosion	18 à 24	260 à 330	140 à 65	8 à 4	8 à 2,7	40 à 29	50 à 20
C. Fin de la vie larvaire	30 à 40	280 à 350	140 à 60	4 à 2,5	4,6 à 1,5	34 à 22	50 à 17
D. Jeune animal jusqu'à 2 ans	40 à 100	280 à 370	140 à 20	2,5 à 1	4,4 à 0,3	33 à 15	50 à 5,4
E. Animal sub-adulte	100 à 220 et plus	300 à 520	105 à 0	0,4 à 0	1 à 0	20 à 0	34 à 0

Ce tableau montre que les variations de la taille du cristallin sont plus importantes chez les individus âgés que chez l'embryon.

Nos observations ont permis de montrer une diminution de la taille moyenne du cristallin. Elle débute très tôt, mais ne se manifeste avec évidence que pendant la vie juvénile et adulte ; elle aboutit parfois à la disparition du cristallin.

La valeur du rapport entre la taille du cristallin et les dimensions du corps est plus grande chez l'embryon que chez l'animal adulte où elle tend vers zéro. Ce type évolutif oppose le Protée aux formes épigées (tritons et salamandres, Möller, 1949) puisque, chez celles-ci, la grandeur relative du cristallin et celle du corps s'accroissent dans le même sens.

De la même façon, la taille du cristallin par rapport à celle du globe oculaire décroît régulièrement. L'écart entre la croissance du cristallin et celle de l'œil est manifeste à la fin de la vie larvaire, ce qui implique une évolution bien différente du cristallin et de la rétine.

Nous nous proposons maintenant de quantifier les phénomènes de croissance et de régression de l'œil et du cristallin (1).

1. *Croissance de l'œil.*

Nous désignons par y la taille de l'œil exprimée en microns, et par x la taille du Protée mesurée en millimètres. Portés sur un graphique, les points représentatifs de la taille de l'œil en fonction de celle du corps se répartissent de chaque côté d'une courbe. Nous en déduisons les courbes enveloppes du nuage de points. Elles expriment les valeurs maximales et minimales du diamètre de l'œil en fonction de la taille du corps. On établit ensuite le graphique exprimant le changement de variable qui permettra de représenter ces courbes sous la forme de droites. On détermine les changements de variable suivants : $Y = \log y$ et $X = \log x$. L'équation devient $Y = \alpha X + B$ où $B = \log b$. Cette équation correspond à l'équation $y = bx^{\alpha}$. Les différents paramètres de cette équation sont déterminés en cherchant la corrélation existant entre Y et X ; $y = bx^{\alpha}$ est une relation très utilisée pour les calculs d'allométrie (Huxley et Tessier, 1936 ; Tessier, 1948). Cette équation permet de calculer la taille de l'œil en fonction de celle du Protée. Le coefficient b est la valeur de y quand $x = 1$; α est généralement désigné sous le nom de « coefficient de croissance ».

Pour les valeurs maximales du diamètre de l'œil, le coefficient de corrélation est égal à $0,815 \pm 0,0522$ pour $n = 37$ et une valeur limite de 0,42 au seuil de 1 % (2). Le coefficient de croissance α est de 0,12. L'équation est :

$$\log y = 0,1192 \log x + 2,3731 \pm 0,0422$$
$$\text{ou encore : } y = 236\ x^{0,12}.$$

Pour les valeurs minimales du diamètre de l'œil, le coefficient de corrélation est égal à $0,7831 \pm 0,1223$ pour $n = 10$ et une valeur limite de 0,76 au seuil de 1 %. Le coefficient de croissance est de 0,12. L'équation est :

$$\log y = 0,1192 \log x + 2,3731 \pm 0,0422$$
$$\text{ou encore : } y = 236\ x^{0,12}.$$

Chez le Protée, les variations de la taille de l'œil en fonction de la taille du corps sont donc corrélées, et le coefficient de croissance est voisin de 0,12 ($0 < \alpha < 1$). Ceci rend compte de la croissance « allométrique minorante » de l'œil par rapport à celle du corps.

---

(1) Nous remercions, ici, Messieurs L. Bonnet et A. Mangin des conseils qu'ils ont bien voulu nous prodiguer.

(2) Table des valeurs critiques du coefficient de corrélation de Snedecor (1956).

Le schéma des courbes (figure n° 26), ajustées par le calcul, des valeurs maximales et minimales du diamètre moyen de l'œil en fonction de la taille du corps, est à comparer avec la figure n° 2, montrant la croissance du corps du Protée en fonction de l'âge.

2. *Croissance du cristallin.*

En ce qui concerne la croissance du cristallin par rapport à celle du corps, nous avons procédé de la même manière que pour la croissance de l'œil. Par la méthode d'alignement (*in* Bronstein et Semendiaev, 1967) nous choisissons la formule : $y = bx^{\alpha} . e^{-\gamma x}$. Le changement de variable étant complexe ces courbes n'ont pas été ajus-

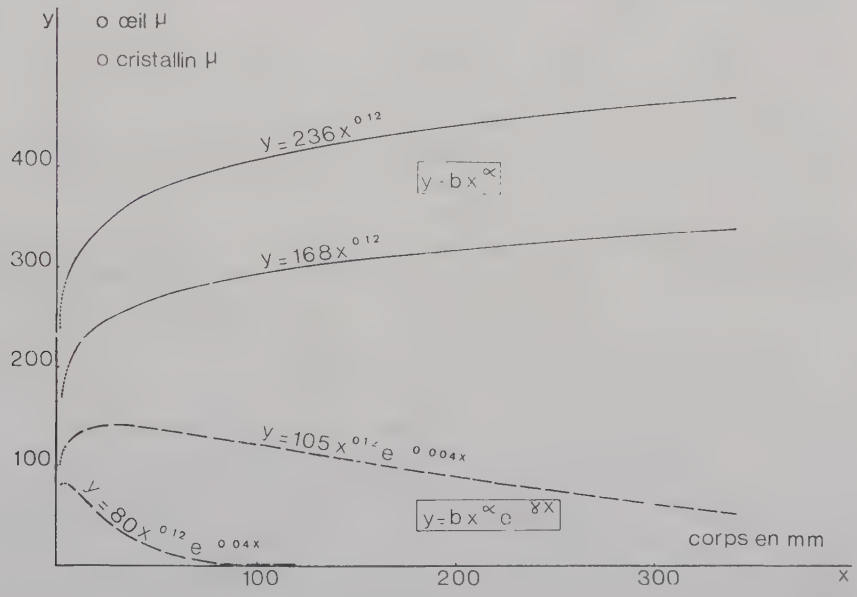


Fig. 26. — Courbes ajustées par le calcul des valeurs maximales et minimales du diamètre moyen de l'œil en fonction de la taille du corps. Ces courbes sont à comparer avec la figure n° 2, montrant la croissance du corps du Protée en fonction de l'âge. En trait discontinu sont représentées les courbes des valeurs maximales et minimales du diamètre du cristallin en fonction de la taille du corps.

tées par la méthode de régression utilisée précédemment. Toutefois, remarquons que dans cette équation nous retrouvons les termes bx^{α}. Ces termes communs permettent de supposer que la croissance du cristallin est du même type que celle de l'œil. Si l'on admet, à titre d'hypothèse, que la croissance α est du même type dans les deux cas, on peut alors déterminer les autres paramètres.

La courbe répondant à la formule : $y = bx^{\alpha} . e^{-\gamma x}$ présente un *extremum* (correspondant au maximum de développement du cristallin) car α et $-\gamma$ sont de signe contraire. A ce maximum corres-

pond l'abscisse $x = \frac{\alpha}{\gamma}$. Il est possible d'obtenir une valeur approchée de x pour le maximum, d'où l'obtention de γ.

Ainsi y = taille du cristallin en μ, b est la valeur de y pour x = 1, x est la taille du corps en mm, α est le « coefficient de croissance », e est la base des logarithmes népériens soit 2,718, γ est nommé « coefficient de dégénérescence » du cristallin.

a) Avec les valeurs maximales de la taille du cristallin nous obtenons un maximum pour x = 30 d'où $\gamma = 0{,}004$.

Les valeurs de y à partir des mesures correspondant à x = 1 sont voisines de 105 μ. Nous prendrons donc pour b, la valeur de b = 105.

L'équation devient :

$$y = 105\ x^{0{,}12}.\ e^{-0{,}004\ x}$$

La courbe ajustée représentative de cette fonction est satisfaisante par rapport aux points correspondant aux valeurs maximales du cristallin. Ce qui justifie l'hypothèse proposée au départ.

b) Avec les valeurs minimales de la taille du cristallin, pour $\gamma = 0{,}04$, la valeur approchée de b = 80. L'équation devient :

$$y = 80\ x^{0{,}12}.\ e^{-0{,}04\ x}$$

La courbe tracée à partir des valeurs ajustées et représentative de cette fonction est voisine de celle construite avec les valeurs mesurées.

L'équation représentative de l'évolution du cristallin en fonction de la taille est donc du type :

$$y = bx^{\alpha}.\ e^{-\gamma x} \text{ où } \gamma < 0 \text{ et } 0 < \alpha < 1.$$

Si le coefficient de « dégénérescence » est nul, $e^{-\gamma x} = 1$ ($\gamma = 0$, $\gamma x = 0$, $e^{-0} = 1$) et l'équation devient :

$$y = bx^{\alpha},$$

donc du même type que celle de la croissance de l'œil et avec $\alpha \simeq 0{,}12$ dans les deux cas.

Si l'équation employée précédemment est vraiment représentative de la croissance du cristallin, on peut dire que la croissance du cristallin est voisine de celle de l'œil. *Le facteur* $e^{-\gamma x}$ *mis en évidence, indique que l'on peut admettre* γ *comme représentant l'expression quantifiée du « phénomène de dégénérescence » qui se superpose dans le cristallin à un phénomène de croissance normal.* Cette notion semble compatible avec les données fournies par l'étude de la structure de l'œil et par son ontogenèse.

3. — *Comparaison entre la croissance de l'œil et celle du cristallin au cours de la vie juvénile et adulte.*

Il nous a semblé intéressant de comparer, de façon plus directe, la croissance de l'œil et celle du cristallin au moment où ce dernier pénètre dans la phase de dégénérescence. Il n'est donc pas tenu compte de son évolution au cours de la vie embryonnaire et larvaire.

Par la même méthode que celle employée pour quantifier la crois-

sance de l'œil, nous avons tracé les courbes correspondant à ses valeurs maximales et minimales au cours de sa croissance post-larvaire. La corrélation curviligne est transformable en corrélation linéaire du type correspondant à celle de l'œil et du corps.

Pour les valeurs maximales du cristallin, le coefficient de corrélation est égal à 0,873 ± 0,071 pour n = 11 et une valeur limite de 0,73 au seuil de 1 %. Le coefficient de croissance est - 0,27 dans l'équation :

$$\log y = -0{,}2719 \log x + 2{,}5778 \pm 0{,}0574.$$

La valeur de 181 obtenue pour b suffit à montrer que l'équation :

$$y = 181\ x^{-0{,}27}$$

n'est pas représentative de la croissance embryonnaire du cristallin et confirme qu'il est plus exact d'utiliser l'équation :

$$y = bx^{\alpha} \cdot e^{-\gamma x}.$$

Pour les valeurs minimales du cristallin, le coefficient de corrélation = 0,76 pour n = 12 et une valeur limite de 0,71 au seuil de 1 %. Le coefficient de croissance est de - 4,98 dans l'équation :

$$\log y = -4{,}9809 \log x + 9{,}2610 \pm 1{,}5182.$$

A ces stades, les valeurs du cristallin sont corrélées avec celles du corps. Le coefficient de croissance compris entre - 0,27 et - 5 rend compte de la « croissance énantiométrique » du cristallin par rapport à celle du corps.

B. — Données cytologiques.

1. *Microscopie optique.*

Nous avons vu que les phénomènes de « dégénérescence » apparaissent de façon précoce dans le cristallin. C'est à l'intérieur du nucleus que ces phénomènes sont les plus apparents (figures e et f, planche V). On y distingue des figures de nécrobiose comportant des condensations pycnotiques et des vacuoles peu réfringentes.

Dans les noyaux, la chromatine est repoussée contre la membrane nucléaire. On observe des formations sphériques, peu réfringentes, entourées d'un liséré clair, que l'on pourrait assimiler à des nucléoles. Cependant leur nombre qui varie entre 1 à 8 par noyau, le fait qu'on les retrouve dans le cytoplasme, leurs réactions vis-à-vis des colorants, et leur taille comprise entre 2 et 8 μ environ, prouvent que ce sont des vacuoles lytiques, telles que celles observées en microscopie électronique. A leur contact les phénomènes de caryolyse apparaissent ; la chromatine se fragmente en blocs intensément colorables (pycnose) ; puis elle prend un aspect granuleux, et enfin disparaît. On retrouve ces mêmes vacuoles dans le cytoplasme des cellules de l'ectoderme et dans la rétine, mais de façon moins régulière ; elles y sont moins abondantes.

Dans le nucleus, la destruction cellulaire se poursuit ; elle se traduit par une nécrobiose granuleuse, puis trouble. On observe un

changement de colorabilité du cytoplasme. Les limites cellulaires s'effacent avant la désintégration.

Ces phénomènes ne présenteraient rien de particulier s'ils ne se déroulaient pas avec une extraordinaire lenteur, leur durée pouvant atteindre dix ou vingt ans. En effet, ces processus appartiennent au type désigné par les termes : « liquidation d'organes », tels ceux que l'on observe au cours de la régression du mésonéphros, des canaux de Wolff, etc... Ces processus sont consécutifs à des troubles de l'activité cellulaire. Dans le cristallin du Protée, ces troubles de faible amplitude se poursuivent pendant très longtemps. Ces constatations nous amènent à conclure que, au niveau du métabolisme cellulaire, s'établit entre les processus de synthèse et les processus de dégradation un état proche de l'équilibre, mais légèrement déficitaire, puisque finalement l'organe disparaît.

2. *Microscopie ultrastructurale.*

Dans la zone des foyers de « dégénérescence », l'aspect des cellules est moins net que celui des cellules normales. Le réticulum endoplasmique et les espaces intercellulaires sont dilatés. Les mitochondries sont altérées. Les membranes ont tendance à se fragmenter ; les limites cellulaires sont floues, comme dans certaines lésions cristalliniennes, ou au cours de cataractes décrites par Brini et Porte (1961). On observe aussi des condensations du caryoplasme ainsi que des expansions nucléaires rubannées ou para-nucléaires. Le nucléoplasme se condense en granules de 100 à 260 Å. Il peut renfermer des vacuoles.

En dehors des enclaves de lipides osmiophiles dont la taille est comprise entre 1 et 1,5 μ, on observe de nombreuses vacuoles et inclusions intracytoplasmiques et intranucléaires.

a. On observe la présence de vacuoles dont les dimensions varient entre 0,20 et 0,40 μ ; elles sont plus petites que les mitochondries ; leur contour est irrégulier. Elles sont entourées par une membrane, et renferment un matériel finement granuleux ; la taille des granulations est comprise entre 8 et 20 Å. L'aspect apparaît homogène ; l'ensemble, moyennement opaque, présente un liséré plus clair. Ces vacuoles sont comparables aux granules L_1 de Reith (1970), aux granules G_2 de Cohn et Fedorko (1969), aux « microbodies » de Fawcett (1969) ou encore aux « lysosomes sans structure apparente » de Novikoff (1961) et Wattiaux (1969).

b. D'autres vacuoles possèdent une taille voisine de celle des vacuoles précédentes. Elles sont entourées par une membrane, et leur contour est irrégulier. Elles ne contiennent que très peu de matériel, et leur aspect est clair par rapport à celui des vacuoles décrites dans le paragraphe précédent. Elles sont comparables aux granules L_3 de Reith, aux « vacuoles de pinocytose » de Cohn et Fedorko, ou encore aux « cytolysosomes ».

Les formations précédentes sont particulièrement fréquentes dans les zones où l'on n'observe pas de dégénérescence cellulaire. Dans

les régions où la « régression » est en cours, on note la présence des vacuoles « d'autophagie ».

c. Des vacuoles de 0,50 à 0,80 μ de diamètre renferment des granules plus gros (40 Å) que ceux des vacuoles décrites au paragraphe (*a*), auxquelles elles ressemblent pourtant. Elles sont souvent entourées par une membrane double.

d. On observe encore des vacuoles de 1 à 1,50 μ, plus grandes que les mitochondries. Elles sont intermédiaires entre les formations décrites en (*c*) et (*e*) car, mêlés à des petits granules mesurant entre 40 et 50 Å, on observe des granules de 300 Å à 0,10 μ. Ces grains sont plus gros et semblables à ceux que renferment les vacuoles citées en (*e*). On y voit également des membranes plus ou moins enroulées et des vésicules du réticulum endoplasmique (figure e, planche VI). On observe souvent un mince liséré ; la paroi qui est formée par une seule membrane peut être double dans les grandes vacuoles de ce type. Dans certaines d'entre elles existent des condensations osmiophiles de 350 Å à 0,40 μ. Ces formations que nous nommons « vacuoles lytiques primaires » correspondent aux figures données pour les « lysosomes » par Fawcett (1969) ou aux « granules denses » de Cohn et Fedorko (1969).

e. Des vacuoles (figure c, planche VI) de grande taille (1 à 4 μ) sont entourées par une double membrane peu nette. La différenciation du cytoplasme entoure ces vacuoles d'une membrane semblable à celle qui a été observée dans les foyers de nécrose qui se manifestent dans les cataractes. Elles renferment un matériel granuleux très opaque, composé de granules de 300 Å à 0,10 μ et de grains pouvant atteindre 0,25 à 0,50 μ. Dans l'espace périphérique, plus clair, on observe des résidus cellulaires.

f. Des vacuoles lytiques (figure b, planche VI) de très grande taille, mesurant 3 à 8 μ, ressemblent aux vacuoles précédentes ; elles possèdent une double membrane plus régulière. Ces membranes sont épaisses de 75 Å chacune ; elles sont séparées par un espace clair. La membrane externe est lisse, alors que la membrane interne est plus irrégulière ou rugueuse. Les vacuoles renferment un matériel très clair et floconneux dont les grains ne mesurent que 15 Å de diamètre. Certaines de ces vacuoles présentent des vésicules ou cytolysosomes.

D'une façon générale elles renferment des débris divers : membranes, cytoplasme, réticulum, mitochondries et des « amas résiduels » très noirs, ce qui prouve que ce sont des vacuoles autophagiques.

Certaines de ces vacuoles, ainsi que celles appartenant au type précédent sont de très petite taille ; elles entrent au contact des mitochondries ou même sont situées à leur intérieur. Ces conditions permettent d'admettre le passage d'un type à l'autre ; cette interprétation est certainement exacte dans le cas de certaines vacuoles plus grandes, dans lesquelles les granules du type (*e*) confluent en

un matériel amorphe et opaque semblable à celui des « corps résiduels » du type (*f*).

Dans certains cas enfin, on constate qu'il n'existe plus de séparation nette entre la vacuole et le cytoplasme (figure f, planche VI). La vacuole autophagique ne renferme plus, alors, que très peu de « corps résiduels ».

g. On distingue enfin des granules, très noirs, entourés d'un liséré externe. Ils peuvent être comparés aux formations appelées « phagosomes » (Rhodin, 1971) ou « hétérolysosomes » (Maunsbach, 1969).

Nous ne sommes pas sûr qu'il s'agisse, dans ce cas, de formations lytiques, contrairement au cas des vacuoles précédentes qui sont comparables à celles que l'on peut observer dans la « régression spontanée » du mésonéphros du poulet. Dans ce dernier cas, on a établi que ces « corps denses » sont des zones d'activité de phosphatases acides (Salzgeber et Weber, 1966). Ces structures sont comparables à celles mises en évidence lors des processus lytiques qui se manifestent dans l'épithélium intestinal du Discoglosse, au moment de la métamorphose (Houdry, 1971).

Il convient d'ajouter que toutes ces formations sont sinon identiques, du moins voisines d'une espèce à une autre. Ces conclusions confirment l'existence de phénomènes de dégénérescence, mis déjà en évidence par l'étude anatomique et les méthodes biométriques.

C. — La « dégénérescence » du cristallin. Discussion et conclusions.

Les tissus du cristallin renferment en abondance des vacuoles lytiques, semblables à celles qui sont habituellement associées aux processus involutifs.

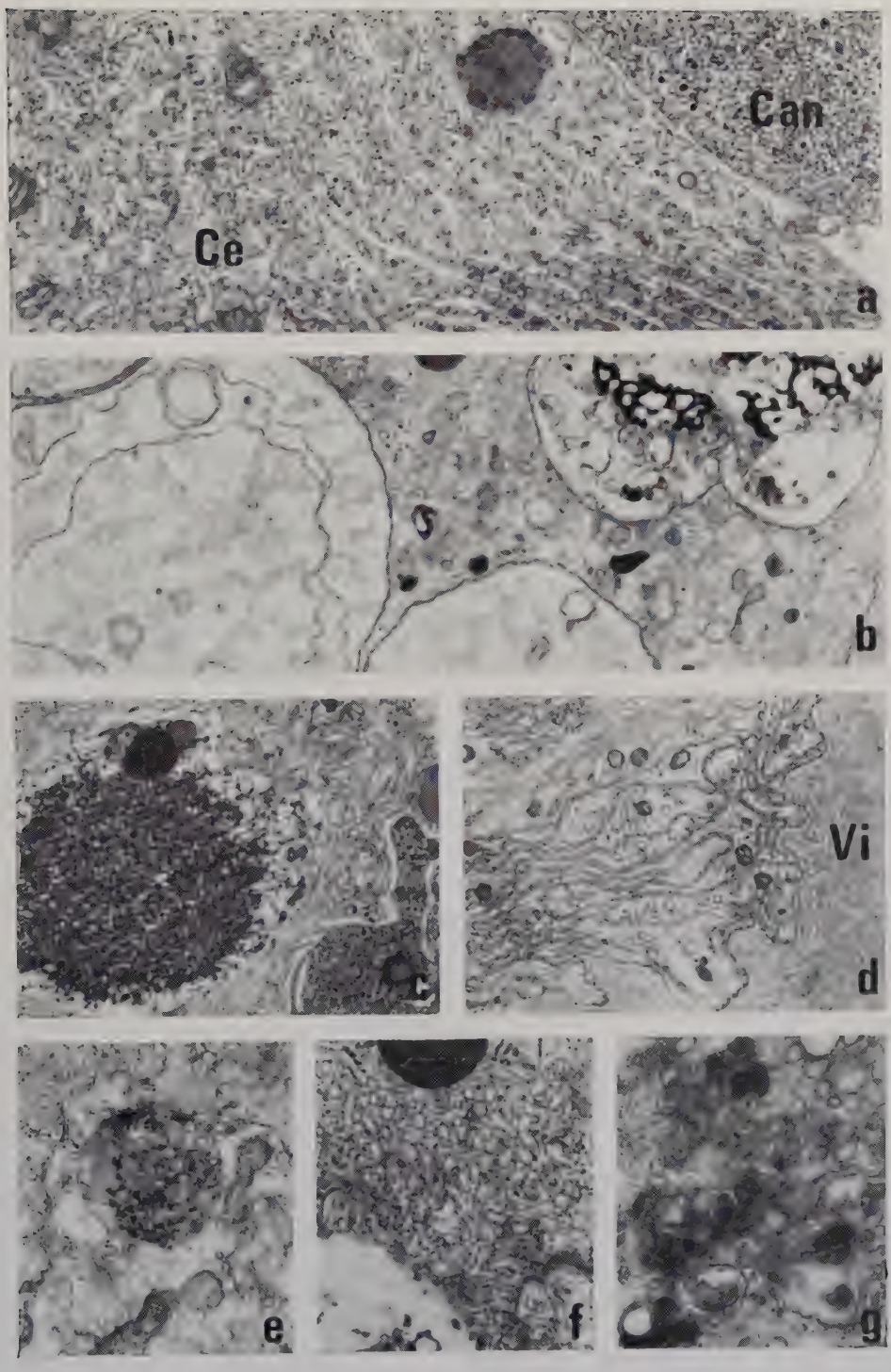
On peut comparer ces processus de dégénérescence à ceux qui sont à l'origine de la cataracte sénile humaine ou l'opacification héréditaire du cristallin chez la souris (Naw-wa — 2 + — +/Sp). Au moment de leur différenciation, les fibres primaires du cristallin des animaux mutants sont altérées (Pierro et Spiggle, 1970). On notera encore que le développement de l'œil de *Talpa europea* est

---

Planche VI.

Toutes les figures de cette planche sont des électromicrographies.

a. — Zone apicale d'une cellule épithéliale du cristallin. (G × 40 400).
b. — Vacuoles lytiques secondaires dans les cellules du cristallin. (G × 11 000).
c. — Vacuole lytique dans une zone de nécrobiose du cristallin. (G × 13 500).
d. — Cellule claire de l'épithélium ciliaire et humeur vitrée. (G × 10 500).
e. — Vacuole lytique primaire. (G × 16 800).
f. — Vacuole lytique secondaire sans paroi nette et corpuscule dense. (G × 18 500).
g — Zone de nécrobiose. (G × 13 000).


Can
Ce
a
b
c
Vi
d
e
f
g

perturbé à l'époque de la différenciation des fibres et du nucleus cristallinien (Sokolova, 1965).

On remarque également que chez *Triturus pyrrhogaster* toutes les formations de « dégénérescence » sont présentes lors de la dédifférenciation des fibres cristalliniennes, au cours de leur morphogenèse régénératrice (Eguchi, 1964). Cet auteur décrit des « cytoplasmic bodies » ou des « cytolysosomes », des « figures de myéline », des « granules denses », des « structures vésiculaires », des « vacuoles cytoplasmiques », semblables à celles que nous avons observées chez le jeune Protée. Il décrit aussi de « large bodies containing dense material resembling to nuclear substance, suggesting a nuclear regression ».

Ainsi chez le triton, la cytodifférenciation du nucleus entraîne-t-elle normalement la disparition des composants cytoplasmiques, entre autre, des mitochondries, du réticulum endoplasmique, des ribosomes, etc... Ces phénomènes paraissent de même nature que ceux que l'on observe chez les Protées, mais ils sont moins étendus et leur durée est plus courte.

Ces faits nous conduisent à penser que les phénomènes qui régissent le maintien de la lumière primitive du cristallin et sa transformation en une « vésicule de dégénérescence », ainsi que les processus lytiques, ne représentent que l'exagération et la persistance de manifestations d'un « trouble métabolique régional et transitoire » (1) du développement normal du cristallin. Ces manifestations deviennent permanentes chez le Protée et se poursuivent jusqu'à la disparition du cristallin.

Autrement dit, le mode de développement du cristallin du Protée apparaîtrait normal, si la chaîne des processus assurant sa construction n'était perturbée à l'époque de la différenciation du nucleus cristallinien.

Ces phénomènes rentrent dans le cadre des manifestations ontogéniques car de nombreux biologistes reconnaissent que : « The principal conclusion to be drawn from the foregoing discussion is that the death of cells and the destruction of tissues, organs and organ systems are programmed as normal morphogenetic events in the development of multicellular organisms » (Saunders, 1966).

D. — Evolution de la rétine et de la cornée dermoïde comparée a celle du cristallin.

Les organites de « dégénérescence » sont peu nombreux dans la rétine nerveuse et dans l'ectoderme cornéen.

(1) Au stade correspondant au troisième jour d'incubation du poussin il est dit : « S'il n'existe pas de nécrose cellulaire, il faut toutefois signaler la présence dans une zone assez étendue de la vésicule cristallinienne et de l'ectoderme sus-jacent de corps plus ou moins volumineux de structure hétérogène, dans lesquels on peut encore reconnaître des organites cellulaires en voie de dégénérescence. Ces corps autophagiques, toujours bien délimités, peuvent s'interpréter comme la traduction d'un *trouble métabolique régional et transitoire*. Ils sont particulièrement nombreux dans les cellules détachées du feuillet, dont l'évolution se fait finalement vers la nécrose » (Porte, Stoeckel et Brini, 1968).

1. *Rétine nerveuse.*

Dans les couches nerveuses, aussi bien que dans les formations gliales on observe quelques cellules en voie de disparition. Dans ces cellules on observe un gonflement des vésicules du réticulum, la présence de « corps denses opaques » entourés par une membrane, de membranes désorganisées, de vacuoles lytiques, de corps multivésiculaires, d'inclusions cristalloïdes et d'autres, noires, semblables à des phagosomes.

Quand la désorganisation de la cellule est avancée, de grandes plages de cytoplasme sont atteintes par les processus dégénératifs ; les mitochondries sont dilatées et rompues, le cytoplasme clair est rempli de granules, de membranes et de corps résiduels.

On retrouve des vacuoles lytiques dans la rétine de *Necturus* (Dowling et Werblin, 1969). Chez le Protée, les processus lytiques n'affectent que quelques cellules et laissent intactes les cellules adjacentes de la rétine.

2. *La cornée ectodermique.*

Les cellules épithéliales de la « cornée dermoïde » du jeune animal, à l'époque où les processus de différenciation en cornée sont stoppés, peuvent présenter des nucléoles dont la structure est curieuse (figure f, planche IV).

Ces nucléoles, mesurant 1,5 µ environ, comprennent deux rubans de chromatine qui entourent le corps nucléolaire. Ces rubans, de 880 Å d'épaisseur, sont séparés par un intervalle de 0,1 µ. Ils sont constitués de minuscules grains de 35 Å environ, réunis en grains plus gros (280 Å), eux-mêmes alignés en une double rangée.

Le corps du nucléole est globuleux ; il comprend une région qui correspond au nucleolonema ; il renferme des granules de 35 Å. Ces granules peuvent s'aligner en filaments ; cependant, ces filaments sont peu nombreux. Une autre région, moins condensée, renferme des granules de même taille que ceux de la zone précédente. Enfin, dans la zone externe on observe des granules plus grands, semblables à ceux du ruban.

Ainsi peut-on observer trois parties dans le nucléole, et parfois quatre. Ce fait n'est pas sans suggérer un rapprochement morphologique avec les « figures de ségrégation nucléolaire » produites par les antimétabolites (Bernhard, 1966 ; Poirier, 1967 ; Busch et Smetana, 1970 ; Sameshima, Shiokawa et Kawakami, 1970).

Cette structure est peut-être dépourvue de signification. Pourtant, il est difficile de ne pas se livrer à quelques spéculations sur la signification éventuelle de ces nucléoles et de se demander si les figures observées correspondent ou non à un trouble du métabolisme cellulaire.

Le trouble du métabolisme cellulaire est réel et correspond aux manifestations morphogénétiques qui prennent place au niveau des dérivés ectodermiques de l'œil. On constate un arrêt des « phéno-

mènes inducteurs » et de la « différenciation », arrêt suivi d'un retour à un destin de tégument banal pour la cornée et d'une disparition complète pour le cristallin.

On a observé des altérations nucléolaires liées aux changements biochimiques qui se produisent dans les tissus participant à la régénération du cristallin de *Triturus viridescens* (Dumont, Yamada et Cone, 1970). Ils les décrivent ainsi : « The small compact fibrous nucleolus that essentially lacks a granular component is surrounded by a mass of dense chromatin ».

La ségrégation nucléolaire résulte habituellement d'une redistribution des composants nucléolaires, avec migration des composants de très haute densité à la périphérie du nucléole. Cette ségrégation peut être causée par des antimétabolites, des facteurs carcinogènes, des facteurs physiques ou des agents biologiques comme les virus. En tout cas, ils sont réputés traduire un état de perturbation du métabolisme cellulaire et : « in practically all cases, the only common feature of the events, is the inhibition of nucleolar R.N.A. polymerase » (Busch et Smetana, 1970).

Cet état de perturbation du métabolisme cellulaire peut se situer dans des cellules tumorales, par exemple dans le cas du *retinoblastoma,* dans des cellules pathologiques après infection virale, ou encore consécutivement à certaines anomalies chromosomiques congénitales.

Ces figures de ségrégation nucléolaire, observées au niveau des cellules de la cornée dermoïde, ne sont pas incompatibles avec les phénomènes observés au niveau du cristallin. Il a été montré que la N-désacétyl-N-méthyl-colchicine, inhibiteur mitotique agissant sur le cristallin embryonnaire du poussin, provoque des pycnoses localisées et la présence de débris cytoplasmiques dans la lumière de la vésicule cristallinienne (Pearce et Swaan, 1970). Au cours du phénomène, il semble que les cellules mortes soient expulsées dans la lumière de la vésicule tout comme nous l'avons observé chez la larve et le jeune Protée, jusqu'à un stade avancé de la dégénérescence cristallinienne.

Ces phénomènes pourraient correspondre, il ne s'agit là que d'une hypothèse, à la faible « compétence » des tissus ectodermiques de l'œil du Protée à donner une cornée ou un cristallin. Cette perturbation de la compétence pourrait, alors, trouver son origine dans un « blocage » plus ou moins partiel de la synthèse des protéines spécifiques nécessaires à la construction de l'organe. Les tissus n'ont plus, alors, d'autre possibilité que de retourner à leur destin premier ou de disparaître. La cornée tégumentaire peut facilement se transformer en enveloppe tégumentaire, mais le cristallin isolé de son tissu d'origine ne peut que dégénérer progressivement.

Cette conclusion permet d'évoquer, une fois encore, la dissociation qui s'institue entre le destin de la cornée et celui du cristallin du Protée qui reconnaissent pourtant une même origine. L'hypothèse

s'accorde avec les observations du déroulement de l'ontogenèse et avec les résultats des expériences d'embryologie.

V. — Le corps vitré.

Schlampp (1891) nie l'existence d'un corps vitré chez le Protée. Kohl (1891) affirme sa présence, encore qu'il soit faiblement développé, et dit qu'il consiste : « en fibres de tissus conjonctif et en cellules ».

Hawes (1946), observe des fibres ramifiées, colorées par les colorants du collagène. Pour lui, ces fibres seraient dérivées de la rétine et du bord ciliaire de la chambre postérieure de l'œil ; certaines se trouveraient en continuité avec la « capsule » du cristallin. Hawes décrit également des cellules ressemblant à des leucocytes ou à des phagocytes. Pour lui, les fibres représentent probablement des vestiges du corps vitré. En effet, il retrouve des caractères comparables dans la masse des cellules qui remplissent la cavité de l'œil, après la dégénérescence du cristallin.

En fait, désirant retrouver un vestige de vitré dans l'œil du Protée, les auteurs accordent une grande importance à la moindre fibre de collagène provenant soit de la rétine, soit du cristallin ou du mésenchyme ; mais ces fibres ne sont le plus souvent que des artéfacts.

L'étude du développement montre qu'au terme de la vie embryonnaire, et pendant la vie larvaire, un vitré rudimentaire se différencie. Il est localisé entre la rétine et le cristallin, et aussi entre le cristallin et le limbe scléral, prolongement antérieur de l'enveloppe sclérotique. C'est le lieu où se différencient une chambre antérieure et une chambre postérieure de l'œil, semblables à celles que l'on observe chez tous les Vertébrés, lors des premiers stades, à l'époque où se forment les constantes ectoblastiques de l'œil. La différenciation ne dépasse pas ce stade : l'iris ne se développe pas et le vitré occupe tout l'espace antéro, péri, et rétro-lenticulaire. On rend compte de la faible quantité d'humeur vitrée par le fait que la rétine et le cristallin participent à l'accumulation d'humeur vitrée dans le globe oculaire.

La présence du vitré, toujours discrète, présente des variations individuelles découlant des modalités d'évolution de la chambre antérieure de l'œil (chapitre V). En général la quantité d'humeur vitrée passe par deux maxima, l'un au cours de la vie larvaire, quand la différenciation de l'œil est maximale, l'autre chez l'animal sub-adulte, lorsque le cristallin dégénère (figure n° 30) et que les cellules prolifèrant à partir du repli de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmenté n'ont pas encore comblé la place disponible.

Il n'est donc pas étonnant d'observer une ébauche de vitré dans l'œil du Protée, analogue à celle des Vertébrés épigés. Cependant sa présence n'est prouvée que par l'examen des images ultrastructurales qui montrent un matériel finement granuleux. Après fixation

à l'acide osmique l'humeur vitrée comprend des fibrilles de 300 Å de diamètre environ et une substance interfibrillaire claire, composée de minuscules fibrilles de 5 à 6 Å environ de diamètre. Ces dernières peuvent se condenser en petits amas de 200 à 300 Å.

VI. — Conclusions.

La différenciation du cristallin se déroule, comme chez tous les Vertébrés, si ce n'est que la durée de son développement est très grande par rapport à celle propre aux Vertébrés épigés. Le stade de différenciation atteint par cet organe, chez le Protée, ne dépasse pas celui d'un cristallin embryonnaire à l'époque où se forment les fibres et le nucleus cristalliniens primitifs.

Très tôt cet organe est frappé de manifestations de « dégénérescence » mises en évidence aussi bien par la cytologie que par les données biométriques.

La lenteur des phénomènes de croissance et d'involution, ainsi que les modifications qui les accompagnent, suggèrent l'existence, au sein des tissus du cristallin, d'un état proche de l'équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation.

La conservation de la lumière primitive du cristallin et sa transformation en « vésicule de dégénérescence » dans laquelle sont expulsés les débris cellulaires, la permanence de processus lytiques et de vacuoles autophagiques dans le cristallin, la présence d'une possible ségrégation nucléolaire dans les cellules de la cornée, établissent que la « régression » des dérivés ectodermiques de l'œil correspond à la persistance d'un trouble du métabolisme cellulaire, qui est normal et transitoire au cours du développement oculaire des Vertébrés.

On peut proposer à titre d'hypothèse l'interprétation suivante : les phénomènes de « régression » oculaire seraient régis par des processus héréditaires s'exerçant au niveau de l'induction de la rétine et au niveau de la « compétence » des tissus ectodermiques. Cette perturbation du métabolisme cellulaire pourrait trouver son origine dans un blocage plus ou moins partiel de la synthèse des protéines indispensables à la parfaite différenciation de la cornée et du cristallin, qui ne peuvent en l'occurrence que retourner à leur destin premier ou disparaître.

L'examen ultrastructural établit la présence dans la chambre antéro, péri et rétro-lenticulaire de l'œil, d'une petite quantité d'humeur vitrée.

Chapitre VII.

LES ENVELOPPES DE L'ŒIL.

L'encéphale est enveloppé par la dure-mère et la pie-mère. Le globe oculaire est entouré par la sclérotique et la choroïde qui jouent le même rôle.

I. — La sclérotique.

La sclérotique du Protée entoure le globe oculaire d'une tunique externe protectrice. Essentiellement constituée de fibres de collagène, elle est difficilement séparable des tissus mésenchymateux qui environnent l'œil. Elle se colore comme eux par le bleu alcian ou le vert solide. Les muscles extrinsèques de l'œil viennent s'y attacher.

A. — Structure.

La sclère mesure de 2 à 5 μ environ d'épaisseur. Les fibres de collagène sont réparties en plusieurs assises croisées. Au niveau de ces fibres, on distingue quelques noyaux très aplatis. Une enveloppe fibreuse, légèrement P.A.S. + et située immédiatement au-dessous est arbitrairement attribuée à la région choroïdienne sous-jacente.

Sauf chez les très jeunes animaux, la sclérotique passe devant l'œil entre les téguments et le pôle antérieur du cristallin sans discontinuité et sans changement apparent ; seuls les noyaux sont moins nombreux dans l'axe optique. Enveloppe mésodermique close du globe oculaire, elle ne laisse passer que le nerf optique et la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique ; alors que l'épithélium pigmenté et la choroïde s'interrompent, elle forme gaine autour de l'émergence du nerf. La sclérotique ne forme pas de lame criblée visible.

Dans la région postérieure du globe oculaire, chez les larves et de nombreux adultes, elle ne présente point de plaquettes cartilagineuses. Certains animaux (figures n° 24 et 30) en possèdent, de faible dimension, dorsalement et ventralement. Ces animaux sont toujours des sub-adultes et adultes dont la taille atteint ou dépasse 110 mm. Communes dans la sclérotique des Urodèles, même lar-

vaires, ces formations ont souvent été décrites chez le Protée adulte comme des « noyaux cartilagineux » (Leydig, 1857 ; Desfosses, 1882 ; Schlampp, 1892 ; Kohl, 1891 et Hawes, 1946). Leur présence doit être très variable car d'autres auteurs ne les figurent pas (Hess, 1889 ; Kammerer, 1912 ; Gostejeva, 1949), d'ailleurs Hawes ne trouve des cellules cartilagineuses que chez deux exemplaires sur huit.

B. — Discussion.

La sclérotique est mince pour un organisme aquatique. Rochon-Duvigneaud (1943) pense que la pression de l'eau pourrait agir sur l'épaisseur et la résistance de la sclère. Sa disposition particulière dans l'orbite devrait soustraire l'œil du Protée à cette influence du milieu. Le cas des poissons abyssaux à la sclérotique très mince montrerait plutôt que la sclérotique, exempte de phénomène régressif, est conditionnée phylogénétiquement dans des lignées orthogéniques d'animaux que Duvigneaud lui-même qualifie « d'avortons ».

II. — La choroïde.

A. — Description.

La choroïde ne varie pas sensiblement au cours du développement. Chez la jeune larve et chez l'adulte, elle comprend trois régions : une suprachoroïde, une chorio-capillaire et une vitrée choroïdienne.

Dans la région postérieure de l'œil, la choroïde forme une cupule légèrement plus épaisse au niveau de la sortie du nerf optique. Comme la sclérotique, elle ne laisse passer que le nerf optique et l'artère ophtalmique.

La choroïde n'enveloppe pas complètement l'œil comme la sclérotique. Latéralement elle s'affine et s'interrompt dans la région ciliaire au niveau de la séparation de la rétine *stricto sensu* et de la rétine ciliaire (*ora serrata*). La sclérotique, au contraire, se poursuit plus avant et s'accole à l'épithélium pigmenté de la rétine ciliaire. Il n'y a donc pas de choroïde ciliaire et par conséquent pas de muscle ciliaire et de procès ciliaire. Il n'y a pas de muscle tenseur choroïdien.

B. — La suprachoroïde ou *lamina fusca*.

La suprachoroïde est constituée, au contact de la sclérotique, par une mince couche fibreuse. Liée à cette enveloppe, une couche, formant des travées qui renferment quelques grains de pigment, est souvent présente. Les travées sont fibreuses, dépourvues de membrane, grises et présentent un aspect effiloché. L'espace entre les travées est rempli par une substance amorphe ou des fibres de collagène groupées en faisceaux. La suprachoroïde mesure de 4 à 6 μ d'épaisseur.

C. — La chorio-capillaire.

1. *Structure.*

C'est une enveloppe de 2 à 7 µ d'épaisseur environ. La lumière des capillaires de cette région de la choroïde est entourée d'un endothélium simple. Cet endothélium reste mince du côté de la rétine où il repose sur la lame de Bruch. Les travées endothéliales peuvent demeurer minces latéralement et vers la face choroïdienne, mais sont le plus souvent occupées par des corps cellulaires à gros noyaux. Les noyaux sont entourés d'un cytoplasme qui renferme des grains de pigment, des mitochondries et quelques inclusions myéloïdes de faible taille.

On observe, au-dessus de la lame de Bruch, dans les replis de la chorio-capillaire, des renflements contenant des grains de pigment osmiophiles dits « mélanocytes choroïdiens » (définition de Bernstein, 1961).

2. *Vascularisation.*

Chez certains individus, la chorio-capillaire n'est marquée que par la présence d'érythrocytes. Ces érythrocytes révèlent l'existence d'une circulation sanguine (figure n° 23). Ils sont particulièrement nombreux au niveau de l'entrée de la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique et dans la région postérieure de l'œil. On ne les rencontre plus latéralement, dans la région ciliaire où la choroïde s'interrompt. Une autre région de l'œil est vascularisée, elle correspond à l'angle du limbe scléro-cornéen et de l'iris. On note également la présence de quelques cellules sanguines amiboïdes isolées dans la rétine. Le sang est drainé par la branche supérieure de la veine jugulaire interne et, à un degré moindre, par la veine *capita lateralis* et la veine orbitaire.

Chez le Protée la vascularisation choroïdienne est peu développée. On ne constate pas la présence de vaisseaux importants et entourés des couches musculaires et élastiques habituelles. Les globules rouges nucléés renferment dans leur stroma de rares mitochondries et de minuscules vacuoles. Leur taille est remarquable et rend difficile leur passage dans la lumière des travées de la chorio-capillaire qu'ils distendent. Certains mesurent 74 × 39 µ, presque autant que les hématies géantes d'*Amphiuma*. Suivant les considérations généralement admises, cette grande taille serait peu favorable à des échanges respiratoires intenses. Les résultats de Mohideen (1963) chez les Téléostéens tendent à montrer qu'il existe une relation entre la vascularisation intraoculaire et les structures rétiniennes.

D. — La vitrée choroïdienne ou lame de Bruch.

La lame de Bruch est située entre la membrane des cellules endothéliales de la chorio-capillaire et la membrane basale accolée à l'épithélium pigmentaire de la rétine.

La membrane cellulaire qui sépare la cellule de l'épithélium pigmenté de la vitrée est double. En microscopie photonique, la vitrée apparaît comme une lame très réfringente dont la substance fondamentale se colore par le vert solide (ou le vert lumière) ou encore par le P.A.S., mais non par le bleu alcian. Elle est parfois cachée par le pigment de l'épithélium pigmentaire. Elle existe aussi bien chez les jeunes larves que chez l'adulte. Lorsqu'on l'observe à un faible grossissement, on se rend compte que c'est la première des enveloppes élastiques qui participent au maintien de la sphéricité de l'œil. Elle ne s'interrompt que pour laisser passer le nerf optique.

La lame vitrée mesure de 0,5 à 2 μ d'épaisseur environ. Elle est constituée de trois zones plus ou moins distinctes en microscopie électronique.

— Une couche interne est constituée d'un feutrage de fibres collagènes. Elle pénètre dans les replis éventuels de la membrane basale de l'épithélium pigmenté.

— Une zone centrale souvent plus claire que les zones latérales est formée de fibres élastiques entrelacées, grandes et peu serrées.

— Enfin une couche externe renferme du collagène, très rarement des mitochondries et des petits noyaux allongés. Cette région est en contact avec le mince endothélium des capillaires de la choroïde.

III. — Conclusions.

Dans la sclérotique comme dans la capsule olfactive on observe le développement de petites pièces cartilagineuses. Leur différenciation est si tardive, que ces formations n'existent que dans la sclérotique de quelques adultes et demeurent toujours rudimentaires.

Les enveloppes de l'œil montrent peu de signes de dégénérescence. Chez la jeune larve comme chez l'adulte la sclérotique et la choroïde sont faiblement développées. Leur organisation à partir du mésoderme semble non pas complètement arrêtée, mais extrêmement ralentie et n'atteint pas le stade au cours duquel la choroïde ciliaire se différencie.

Chapitre VIII.

LA RÉTINE PHOTOSENSIBLE.

I. — Feuillet externe de la rétine ou épithélium pigmentaire.

Le feuillet neuroblastique externe de la vésicule oculaire secondaire de l'embryon est devenu, chez les larves, l'épithélium pigmenté de la rétine. Avec sa partie antérieure qui double la *pars ciliaris retinae* il forme une vraie chambre noire.

A. — Description.

1. *Epithélium.*

Son épaisseur mesurée dans la partie postérieure de l'œil varie entre 4 et 15 µ (4 µ chez la larve, 10 µ chez le jeune et 10 à 15 µ chez l'adulte). Cet épithélium, monostratifié, est formé de cellules plus ou moins cubiques, souvent rhomboédriques ou pyramidales tronquées. Elles s'attachent extérieurement à la lame de Bruch par une mince membrane basale dont les replis ne sont pas aussi apparents que chez les Batraciens épigés (Missoten, 1964). Dans la région ciliaire, la membrane plasmatique basale comporte de nombreuses villosités et des mitochondries à proximité des replis. Les membranes cellulaires latérales, aux parcours sinueux, sont disposées obliquement. Parfois un petit desmosome unit les deux membranes. Souvent aussi, deux cellules superposées rompent l'allure monostratifiée de l'épithélium.

Le noyau (4 à 5 µ d'épaisseur environ) est énorme et remplit presque toute la cellule ; il est généralement aplati, mais plus arrondi dans la région ciliaire. Le nucléole granulaire est bien visible mais la membrane nucléaire est moins dense que celle du noyau des cellules visuelles.

Autour du noyau, dans un cytoplasme peu abondant, sont dispersées des mitochondries aux crêtes trabéculaires nettes incluses dans une matrice claire. Le cytoplasme renferme aussi de minuscules vésicules du réticulum endoplasmique. Certaines vésicules, plus grandes, atteignent la taille d'un micron. Les mitochondries sont aussi présentes à l'apex de la cellule contrairement à ce qui est caractéristique de la structure observée chez un certain nombre d'animaux.

2. *Pigment.*

Les grains de pigment osmiophiles sont noirs, plus ou moins arrondis (0,25 à 1 µ) et relativement peu nombreux ; ils sont entourés par une membrane (figure a, planche VII). Ils sont surtout localisés à la face rétinienne de la cellule, mais parfois aussi vers la basale limitant la lame de Bruch. Après fixation au sulfoalizarinate de sodium formolé, ces grains deviennent jaunes dans les préparations histologiques. Ils correspondent aux mélanosomes que l'on rencontre chez *Hyla cinerea* (Bagnara et Hadley, 1969).

La pigmentation est assez régulièrement répartie sur l'étendue de l'épithélium, sauf dans la partie postérieure de l'œil près de la sortie du nerf optique où elle est plus dense. On observe un accroissement sensible de la pigmentation avec l'âge des animaux.

Les cellules pigmentaires, de grande taille et régulières au pôle proximal de l'œil, deviennent de plus en plus aplaties latéralement. Au niveau de la rétine ciliaire, les noyaux sont parfois lobés. A la face apicale des cellules, la densité des grains de pigment s'accroît considérablement en direction de l'iris.

3. *Inclusions.*

En plus des grains de pigment osmiophiles, des mitochondries et des vésicules, on observe des inclusions cytoplasmiques qui sont relativement peu nombreuses.

a. Vacuoles.

Le cytoplasme des cellules pigmentées renferme parfois des vacuoles. Leur taille (1,3 µ en moyenne) est voisine de celle des mitochondries. Leur contenu homogène apparaît moyennement dense après fixation osmiée, alors que la périphérie granuleuse est plus osmiophile.

b. Granules et figures de myéline.

On observe tout d'abord des granules dits de « première catégorie » dans la classification de Missoten (1964). Ils mesurent 0,25 à 0,50 µ environ, ils sont ovalaires, gris et entourés d'une membrane simple. Comme le font remarquer certains auteurs, ils ressemblent à des lysosomes.

C'est surtout au niveau de la rétine ciliaire, alors que le nombre de grains de pigment augmente, que l'on peut rencontrer des inclusions de « seconde catégorie ». Elles sont volumineuses et de forme irrégulière. Leur contenu est dense, avec au centre une ou plusieurs inclusions noires, très osmiophiles.

On observe enfin des inclusions de « quatrième catégorie » dites lamellées, très volumineuses et irrégulièrement concentriques. Elles sont voisines des inclusions « myéloïdes » de l'épithélium pigmentaire de la grenouille (Porter et Yamada, 1960). Leurs membranes sont constituées comme celles des cellules visuelles désorganisées. Il est quelquefois difficile de dire si elles appartiennent à la surface apicale de la cellule pigmentaire, ou bien si elles font partie de

l'extrémité de cellules visuelles enclavées dans cette même cellule pigmentaire. Le plus souvent, et surtout lorsqu'elles se trouvent dans la région basale des cellules pigmentaires, leur appartenance ne saurait faire aucun doute.

4. *Réticulum endoplasmique.*

Le réticulum endoplasmique paraît peu abondant à la face apicale de la cellule pigmentaire, alors qu'il est très abondant chez les animaux dont les prolongements protoplasmiques chargés de pigment sont bien développés et entourent les articles externes des cellules visuelles. En effet, chez le Protée, les prolongements protoplasmiques ne sont pas visibles et la face rétinienne des cellules pigmentées ne présente que des microvillosités de 0,1 à 0,5 µ de diamètre. Les microvillosités issues du réticulum endoplasmique sont relativement nombreuses en face des cellules visuelles. Ailleurs, lorsque la face apicale de la cellule pigmentée est moins irrégulière, leur nombre est plus faible.

On remarque que, chez le Protée, épithélium pigmentaire et cellules visuelles sont en contact moins étroit qu'à l'ordinaire, car leurs faces sont relativement peu accidentées. Le développement des digitations semble aussi faible que celui des articles externes des cellules visuelles, leur différenciation étant synchrone au cours de l'embryogenèse.

B. — Discussion et conclusions.

La surface de contact assez réduite entre l'épithélium et l'article externe ne serait-elle pas sans incidence sur l'importance des échanges aussi bien sur le plan métabolique qu'au niveau du cycle des pigments visuels ? Parmi de nombreux auteurs, Bernstein (1961), Dowling et Gibbons (1961), Porte, Stoeckel, Brini, Métais (1968) mettent l'accent sur l'importance des relations existant à ce niveau. Le tissu pigmenté ayant un métabolisme élevé (et renfermant une haute concentration en alcool-déshydrogénase, Pearse, 1910), Missoten pense qu'une grande partie des échanges entre le sang et les cellules visuelles a lieu à travers l'épithélium pigmentaire et que l'augmentation de surface est caractéristique des épithéliums transporteurs.

Pour Wald (1961), l'épithélium pigmenté qui reste simple, alors que l'autre feuillet de la vésicule optique secondaire est extrêmement différencié, semble indiquer que cet épithélium jouerait pour le segment externe de la cellule visuelle le rôle que joue la cellule de Schwann par rapport à l'axone de la cellule nerveuse, c'est-à-dire un rôle de premier plan dans la formation et la maintenance des expansions des cellules visuelles.

Aussi n'est-ce pas sans raison, que nous pourrions admettre qu'au niveau de l'épithélium pigmentaire du Protée existe un indice morphologique d'ordre fonctionnel. La vascularisation réduite de la choroïde, les replis peu nombreux de la membrane plasmatique basale,

les villosités peu développées de la face apicale de la cellule pigmentée, indiquent des échanges réduits. Il serait peut-être utile de pousser les investigations en ce domaine, en envisageant notamment le rôle que peuvent jouer les inclusions « myéloïdes ».

II. — Photorécepteurs.

Pour étudier les cellules photoréceptrices du Protée, il est nécessaire de rappeler brièvement la construction de la cellule visuelle type.

A. — Organisation de la cellule visuelle normale.

Les cellules visuelles se trouvent à la surface de la rétine. Il est commun d'y distinguer des cônes et des bâtonnets, parfois aussi des cônes doubles comme chez *Necturus* (Brown, Gibbons et Wald, 1963).

En microscopie optique, plusieurs régions sont visibles et connues depuis longtemps : la zone nucléaire qui fait partie de la couche granuleuse et dont les corps cellulaires sont, en général, disposés sur deux rangs chez les Urodèles, le paraboloïde vésiculeux peu réfringent, puis l'ellipsoïde qui est plus réfringent, enfin l'article externe qui est l'appareil photorécepteur.

La microscopie électronique apporte des renseignements plus précis. De nombreux auteurs dont Carasso (1958, 1959), Sjöstrand (1961), De Robertis et Lasansky (1960, 1961), Fernandez-Moran (1961), s'accordent sur les points énumérés ci-dessous.

1. *Le segment interne de la cellule visuelle.*

Le segment interne renferme la plupart des organites classiques. En particulier, dans le cytoplasme existe un appareil de Golgi. Au-dessus de la membrane limitante externe constituée par le « cadre unissant » des extrémités des cellules gliales de Müller, le paraboloïde ou myoïde est constitué par une zone de cytoplasme comprenant l'ergastoplasme et des dépôts de glycogène (Yamada, 1960). L'ellipsoïde ou partie distale du segment interne est caractérisé par un grand nombre de mitochondries et des neuroprotofibrilles. Pour Carasso, chez le Pleurodèle les mitochondries des cônes sont plus volumineuses que celles des bâtonnets et se rassemblent souvent autour d'une enclave lipidique. Chez d'autres animaux, elles peuvent être plus petites (Missoten, 1964).

2. *Pédoncule.*

Les organes de connexion entre segment interne et segment externe naissent le plus souvent à partir de l'un des centrioles du diplosome. Ce centriole (corps basal) donne naissance à un flagelle ou procès ciliaire qui passe dans le segment externe par un pédoncule. La membrane cellulaire peut remonter le long du segment externe par des prolongements cytoplasmiques ou dendrites qui sont issus du sommet du segment interne. D'après Brown, Gibbons et Wald ce seraient les procès des neurones conducteurs des excitations.

3. *Segment externe ou expansion externe des cellules visuelles.*

a. Structure.

L'article externe des cellules photoréceptrices est formé par un empilement régulier de disques à double membrane orientés perpendiculaire-

ment à l'axe de la cellule : « double membrane disc » de Sjöstrand (1948, 1953). Ces disques sont limités par la membrane cellulaire qui les entoure. La membrane rejoint le segment interne par l'intermédiaire du pédoncule excentré qui renferme « les fibres ciliaires ».

b. Morphogenèse.

En ce qui concerne la morphogenèse du segment externe, les opinions étant plus partagées, nous ne résumerons que les principales. En microscopie optique existent de nombreux travaux depuis ceux de Lévi (1901,

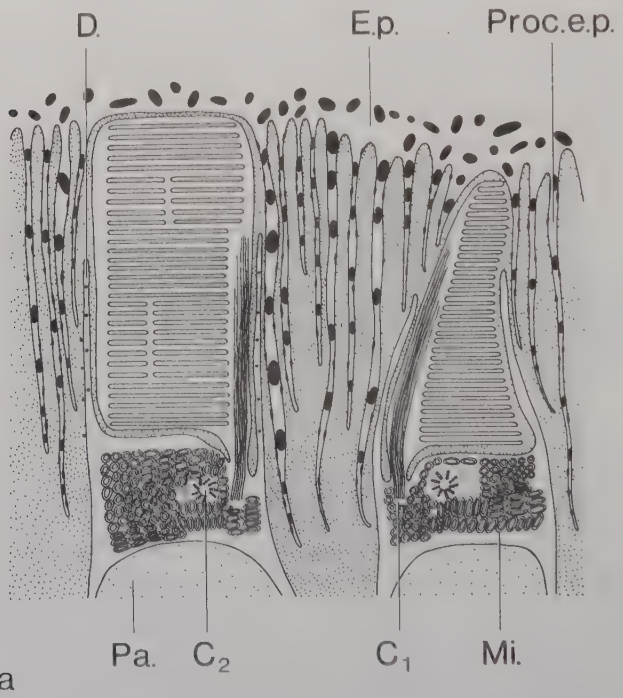


Fig. 27 a. — Dessin schématique des cellules visuelles de *Necturus* (d'après Brown, Gibbons et Wald, 1963).

1911) qui voit chez les jeunes larves de *Salamandra perspicillata* une zone deutoplasmique en forme de capuchon s'allonger et devenir conique. A l'apex du capuchon se différencient des granules réfringents qui se disposeront ensuite en disques transversaux. L'origine centrosomique de l'article externe des cônes et bâtonnets est connue depuis Leboucq (1909).

Parmi les travaux récents, pour De Robertis (1956) le segment externe s'édifierait à partir d'un « matériel morphogénétique (vésicules et tubules) contenu dans le flagelle ». Pour Carasso (1959), dans les cellules visuelles jeunes, la membrane plasmatique se soulève à partir du centriole distal et forme un diverticule où s'engagent les fibrilles flagellaires. La membrane s'accroît rapidement et présente de nombreux replis renfermant

des vésicules et des tubules qui contribuent à la formation des disques ou saccules aplatis. Sjöstrand (1961) suggère, par contre, que les disques représentent des invaginations de la membrane plasmatique. Pour Tokuyasu et Yamada (1959, 1960) l'invagination aurait lieu à l'extrémité du segment externe, ce qui permettrait son élargissement vers la base. De Robertis (1960), De Robertis et Lasansky (1961) admettent alors que les vésicules et tubules dériveraient de la membrane plasmatique, mais cette invagination se ferait à partir des surfaces latérales. Pour Eakin et Westfall (1961), il y aurait invagination à partir du sommet et des côtés en tubules, puis réorientation de ces derniers. Nilsson (1964) admet que les disques des bâtonnets et des cônes sont formés par invagination de la membrane plasmatique, mais que dans les bâtonnets la grande majorité des disques est séparée de la membrane. Enfin, pour Missoten (1964), les invaginations procèderaient de la membrane plasmatique apicale et la régularisation de l'empilement de disques à partir de la base.

B. — La cellule visuelle du Protée.

Après le rappel précédent nous entreprenons l'étude des photorécepteurs du Protée.

1. *Etude optique.*

a. Couche des noyaux des cellules visuelles.

Chez le Protée les corps cellulaires des cellules visuelles sont disposés sur deux rangs. Leur épaisseur est comprise entre 20 μ et 30 μ. Les noyaux sont plus arrondis que ceux des autres couches de la rétine. Ils sont aussi moins strictement alignés sur la limitante externe que dans le cas général et semblent parfois disposés sans ordre. Chez les larves, dans la rétine ciliaire et latéralement dans la couche des corps cellulaires, nous constatons l'existence de figures de mitose, peu nombreuses, mais régulièrement rencontrées dans les coupes.

b. Limitante externe.

La membrane limitante externe de la rétine sur laquelle, en général, s'alignent les cônes et les bâtonnets est visible chez l'adulte et chez les larves. Elle est moins visible lorsque les cellules visuelles sont faiblement alignées. On ne peut y voir pénétrer les prolongements des cellules gliales de Müller.

c. Segment externe des cellules visuelles.

Les parties externes des cellules visuelles du Protée sont sensiblement identiques au cours de la vie larvaire et adulte. Les cellules de l'adulte ont été décrites par Schlampp (1892), Kammerer (1912) et Hawes (1946).

Les régions externes, peu nombreuses, ont un aspect rudimentaire. Elles sont moins nombreuses que les noyaux des cellules visuelles et se réduisent le plus souvent à une expansion cytoplasmique en demi-cercle, ou globuleuse, qui coiffe le corps cellulaire. Quelquefois, surtout chez les jeunes animaux, ces expansions sont plus ou moins coniques.

La zone supranucléaire, qui ne prend ni l'éosine, ni l'hématoxyline ferrique, se colore en jaune pâle par l'orangé G et en bleu par le bleu alcian. Peu colorable, elle présente les mêmes caractères que la vésicule claire du paraboloïde.

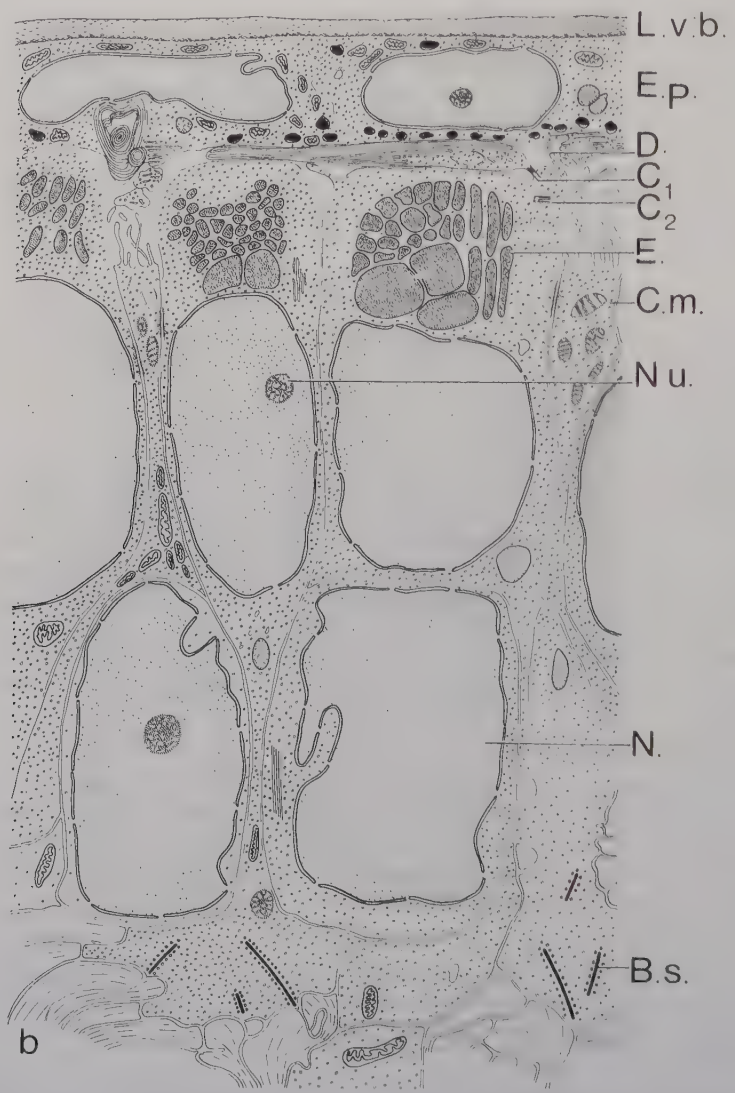


Fig. 27 b. — Dessin schématique des cellules visuelles du Protée adulte, d'après des électromicrographies.

Au-dessus, se trouve une zone P.A.S. positive. L'ellipsoïde se colore aussi par le vert solide, le picro-indigo carmin, l'érythrosine et le ponceau.

Seule la condensation superficielle du cytoplasme est P.A.S. négative, mais se teinte en noir foncé par l'hématoxyline ferrique. Elle est colorée aussi par le Cleveland. Cette région plus sombre donne à l'expansion cytoplasmique l'aspect des mottes deutoplasmiques des premiers stades de la différenciation des cellules visuelles tels qu'ils ont été décrits par Levi. La similitude avec les éléments visuels des Urodèles embryonnaires, tels que le Pleurodèle, est plus marquée encore lorsqu'une minuscule ébauche de l'article externe surmonte la cellule.

d. Remarques sur la présence de cônes et de bâtonnets.

Hawes (1946) distingue chez l'adulte des éléments à gros noyaux qui font saillie au-dessus de la membrane limitante externe et qui ressembleraient aux bâtonnets des embryons d'*Ambystoma*. Il distingue aussi des éléments à petit noyau qui restent au-dessous de la membrane et qui auraient des terminaisons arrondies ou coniques. Pour lui le développement est arrêté après le stade où les bâtonnets et les cônes sont arrivés à posséder leur structure distinctive. Cet arrêt serait suivi de la dégénérescence des parties distales de plusieurs éléments visuels.

En accord avec Schlampp et Kammerer qui ne les distinguent pas chez l'adulte, nous avouerons ne pouvoir séparer dans tous les cas bâtonnets et cônes. Il en est de même chez la larve qui semble être le matériel le plus favorable pour ce genre de recherche. Il est seulement possible d'attribuer aux bâtonnets les noyaux à disposition interne et aux cônes les noyaux à disposition plus superficielle. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de l'ultrastructure des extrémités en forme de cône ou de bâtonnet. Hawes reconnaît d'ailleurs : « But between these lie all intermediate types, and some which are too degenerate to allow classification ».

Par ailleurs lorsque les yeux sont fixés sans rétraction de la rétine par rapport à l'épithélium pigmentaire (figure b, planche III), on se rend compte qu'il est impossible qu'existent à ce niveau des articles externes qui rappelleraient quelque peu ceux des autres Urodèles. Nous verrons plus loin que la forme très aplatie, caractéristique des articles externes du Protée, est liée très logiquement à la place dont ils disposent.

Nous avons avancé, plus haut, que les jeunes larves représentent le matériel le plus favorable pour cette étude, car c'est chez elles que l'on rencontre très régulièrement les expansions les plus nombreuses et les plus développées. On retrouve ces expansions chez l'adulte, mais plus rarement. Elles sont développées sans cependant dépasser le stade d'ébauche ou de rudiment. Il est de peu d'intérêt de décrire par le détail toutes les variations observées. Signalons simplement que l'on rencontre essentiellement des articles externes aplatis, des articles externes voisins des premiers mais qui se soulèvent au-dessus de la cellule, enfin des vésicules semi-sphériques ou pédonculées.

2. *Etude ultrastructurale.*

Les observations obtenues par les méthodes classiques de la microscopie, bien que riches en enseignements, ne permettent pas d'affirmer avec une certitude absolue que les articles externes très ténus du Protée ne sont pas des artefacts. Par ailleurs il était intéressant de savoir si ces articles externes demeurent à un niveau de différenciation comparable aux premiers stades de leur développement ou bien s'ils résultent de la dégénérescence d'éléments plus différenciés.

Pour vérifier les résultats acquis et pousser plus loin les investigations, nous avons fait appel aux techniques de la microscopie électronique. L'étude ultrastructurale était indispensable pour mettre un terme à la vieille polémique portant sur la présence des articles externes des cellules visuelles. Elle permet aussi de connaître l'ultrastructure des cellules et de les comparer avec celles d'un autre *Proteidae* le *Necturus*, chez qui elles sont décrites par Brown, Gibbons et Wald (figure n° 27 a et b).

a. Méthodes.

Pour permettre cette comparaison, les yeux de Protée ont été fixés suivant le protocole utilisé par les auteurs précédents, qui s'inspirèrent eux-mêmes des travaux de Palade (1952) et de Caulfield (1957). Après anesthésie au MSS 222, les yeux sont prélevés directement chez l'adulte et les jeunes. Ils sont fixés pendant 1 h à 1 h 30 à la température de la pièce dans l'acide osmique à 1 % et 2 %, tamponné à pH = 7,4 environ dans la solution de Palade : acétate de véronal contenant 4,5 g de saccharose et 0,022 g de chlorure de calcium pour 100 cc. Après fixation, déshydratation et inclusion dans l'Epon, les coupes sont exécutées au microtome Reichert avec des couteaux de verre et sont contrastées par l'acétate d'uranyle saturé dans l'alcool 50° et par le citrate de plomb suivant Reynolds (1963).

b. Description des cellules visuelles qui occupent une position centrale dans la rétine.

Les cellules visuelles du Protée présentent, comme les cellules visuelles normales, un article interne et un article externe réunis par un pédoncule.

1) *Article interne des cellules visuelles.*

a) Paraboloïde.

Dans le cytoplasme, au-dessus du noyau, une zone assez étroite correspond au *paraboloïde* (myoïde) et paraît moins marquée que celle de l'*ellipsoïde*. On trouve à ce niveau des zones importantes de 2 à 4 µ de diamètre, denses aux électrons, limitées par une membrane double et groupées le plus souvent par deux ou par quatre. Elles présentent parfois une allure striée, mais en général elles sont finement granuleuses. Chez *Rana pipiens, Rana temporaria* et le Discoglosse, dans cette même zone du cytoplasme du myoïde, Nguyen H. Anh (1969) décrit une formation de tubules clairs et sombres donnant au cytoplasme un aspect quadrillé. Ces formations seraient en continuité avec le réticulum endoplasmique. Chez le Protée la mor-

phologie n'est pas identique. Par leur situation, par leurs membranes doubles, par la présence d'un matériel riche en granulations denses de 25 à 50 Å de diamètre, par l'existence de rares crêtes trabéculaires, les zones en question présentent un aspect voisin de celui des mitochondries de l'ellipsoïde immédiatement adjacentes. Ishikawa et Yamada (1969) observent des formations voisines dans l'ellipsoïde du Gecko. On observe aussi dans la région du myoïde de nombreuses vésicules du réticulum endoplasmique, des particules ribosomiques, ainsi que quelques neuroprotofibrilles.

b) Ellipsoïde.

Au-dessus du myoïde, et plus développé que lui, se trouve l'ellipsoïde. Chez le Protée, comme chez *Necturus*, l'ellipsoïde est essentiellement constitué de mitochondries denses aux électrons, aux enveloppes doubles séparées par une zone claire (épaisseur totale 120 à 170 Å). L'organisation caractéristique des *cristae trabeculae* n'apparaît pas ici. Les mitochondries se touchent parfois, membrane contre membrane. Elles sont différentes des mitochondries de l'épithélium pigmentaire, ou de celles des cellules de Müller et des corps cellulaires. Ces dernières présentent des crêtes trabéculaires bien marquées dans une matrice plus claire (0,75 à 1 μ). Les mitochondries de l'ellipsoïde, arrondies ou allongées, mesurent de 0,25 à 1,5 μ. Parfois, à ce niveau, on remarque des différences entre deux cellules visuelles contiguës, où certaines mitochondries un peu moins denses aux électrons sont plus grandes et mieux orientées.

2) *Organes de connexion entre segments interne et externe.*

L'article interne est relié à l'article externe par un procès ciliaire issu d'un corps basal ou centriole distal du diplosome (figures a et b, planche VII). Ce centriole modifié envoie des fibrilles ciliaires dans un pédoncule qui supporte le segment externe des cellules visuelles. Ce pédoncule est classiquement implanté dans une légère dépression excentrique située à la face externe de l'article interne.

Quelquefois le passage semble être direct entre le cytoplasme de l'ellipsoïde et l'empilement de disques qui occuperaient alors l'extrémité de l'article interne. Cette disposition a été retrouvée chez des cellules visuelles anormales (Tokuyasu et Yamada, 1960). Peut-être ce phénomène n'est-il observable que parce que les coupes sont latérales par rapport au pédoncule.

Le pédoncule mesure 0,22 μ de diamètre et 0,45 μ de hauteur environ. A titre de comparaison, nous dirons qu'il est voisin de celui que l'on rencontre chez l'homme (0,2 μ et 0,5 μ, Missoten, 1964).

Nous avons aussi pu voir les dendrites issues du sommet du segment interne et qui entourent le segment externe. Ces prolongements protoplasmiques sont un peu moins développés chez le Protée que chez *Necturus*.

L'existence du pédoncule montre bien que les empilements plus ou moins réguliers de disques, et certaines des structures voisines

des figures de myéline, sont enfermés dans la même membrane plasmatique que le reste de la cellule visuelle. Ces formations sont bien des rudiments très déformés de l'article externe de ces cellules.

3) *Expansion externe des cellules visuelles.*

On reconnaît trois types de cellules visuelles chez *Necturus* : bâtonnets, cônes et doubles cônes. Chez *Necturus* l'article externe du bâtonnet a 12 μ de diamètre et 30 μ de long, celui du cône 5 à 9 μ de diamètre et 24 μ de long.

Il est moins facile de reconnaître les catégories de cellules visuelles chez le Protée où elles sont plus faiblement différenciées. Nous avons vu que suivant la disposition superficielle ou profonde des corps cellulaires on pourrait les assimiler à des cônes ou à des bâtonnets. Le nombre des récepteurs, comme nous le verrons plus loin, est très inférieur à celui qui existe chez *Necturus*.

La forme, très irrégulière, du segment externe du Protée ne permet guère de comparaison avec celle, cylindrique ou cylindro-conique et allongée, du segment externe du *Necturus*.

En microscopie ultrastructurale, comme en microscopie photonique, nous distinguons arbitrairement trois catégories de formations externes.

a) Des articles externes formés d'empilements aplatis de membranes paires, plus ou moins vésiculées aux extrémités, et mesurant de 5 à 15 μ de largeur et 0,5 à 1 μ de hauteur (figure a, planche VII).

b) Des articles externes dont la membrane renferme des vésicules et des tubules (figure b, planche VII) voisins du «matériel morphogénétique » que De Robertis et Carasso décrivent dans les cellules visuelles jeunes.

Il convient de remarquer ici que vésicules, tubules et membranes paires peuvent se rencontrer dans le même article externe (figure a, planche VII). Peut-être le « matériel morphogénétique » du pédoncule est-il remplacé par les membranes paires issues de l'invagination de la membrane plasmatique.

c) Des formations d'un type aberrant (figure c, planche VII) dont nous avons vu plus haut qu'elles pourraient être de simples figures de myéline appartenant à l'épithélium pigmenté, si elles n'étaient réunies à la cellule visuelle, et si leur localisation n'était limitée à la zone dans laquelle il est habituel de rencontrer les articles externes

---

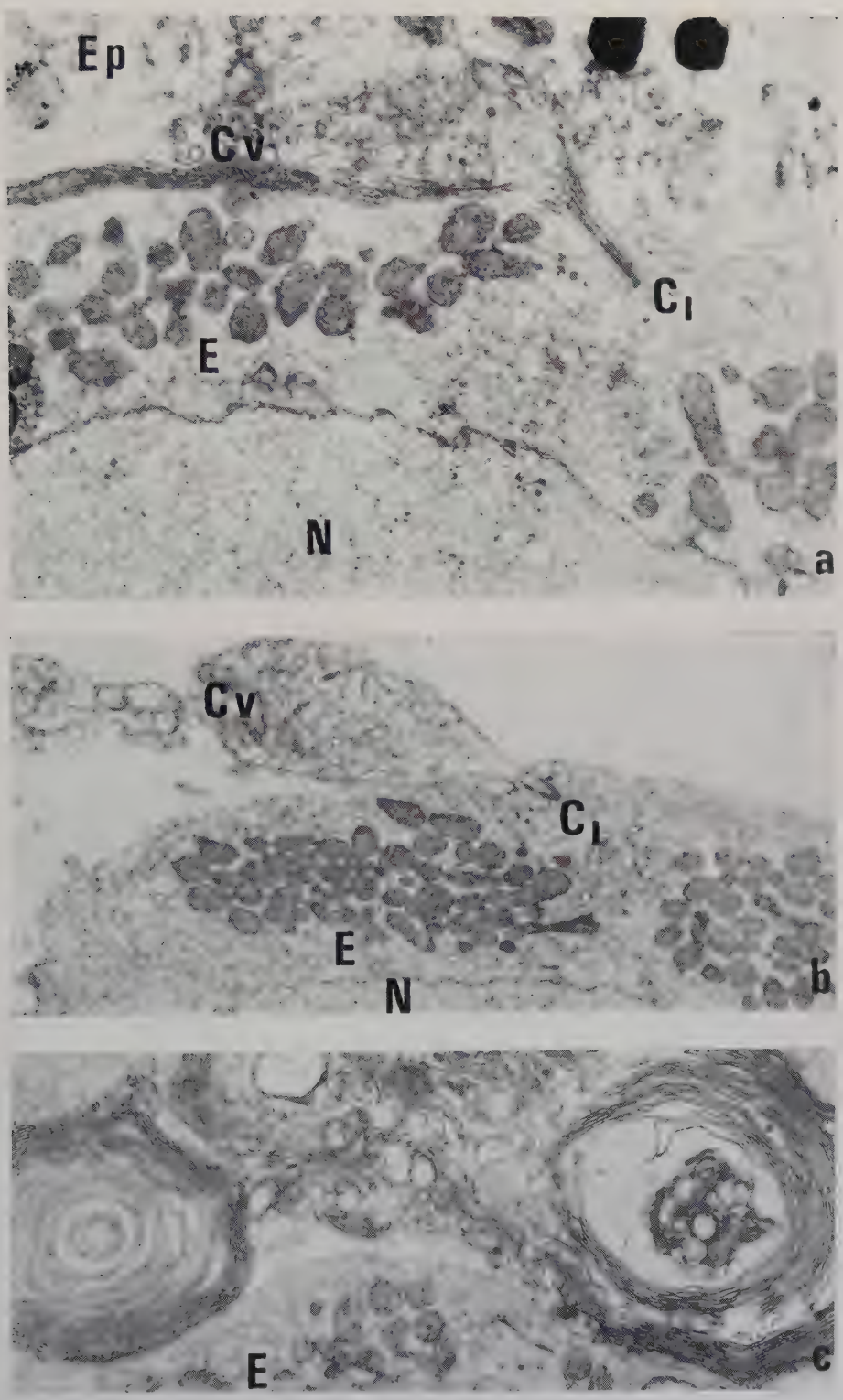
PLANCHE VII.

Toutes les figures de cette planche sont des électromicrographies.

a. — Cellule visuelle du Protée adulte. Segment externe. (G × 20 000).

b. — Cellule visuelle du Protée adulte. Segment externe. Coupe latérale à celle représentée en a. (G × 11 400).

c. — Segment externe des cellules visuelles du Protée adulte. Coupe perpendiculaire aux précédentes. (G × 16 000).


Ep
Cv
E
C_l
N
a
Cv
C_l
E
N
b
E
c

des cellules visuelles. Elles se trouvent au contact de l'épithélium pigmenté et au-dessus de l'amas caractéristique des mitochondries de l'ellipsoïde. Les saccules aplatis sont enroulés sur eux-mêmes. Quelquefois la formation présente une remarquable allure concentrique (4 à 10 µ de largeur et 1,5 à 2,5 µ d'épaisseur).

Il peut exister des intermédiaires entre ces catégories suivant l'état de l'organe et aussi le plan de coupe. Nous verrons plus loin que ce polymorphisme ne pourrait être qu'apparent.

4) *Remarques en ce qui concerne les expansions visuelles.*

Toutes les figures de myéline que nous rencontrons dans cette région ne sont pas des articles externes, mais souvent des formations du genre des « myeloïd bodies » que Porter et Yamada (1960) décrivent dans les cellules de l'épithélium pigmenté de *Rana pipiens* et qu'ils interprètent comme des différenciations du réticulum endoplasmique devenues des photorécepteurs intracellulaires.

Il faut reconnaître aussi que la fixation au tétroxyde d'osmium, fixation la plus utilisée pour la rétine, est quelquefois responsable de déformations et vésiculisations importantes au niveau des membranes paires de l'article externe (Eakin, 1965 ; Nilsson et Crescitelli, 1970), mais il n'en serait pas toujours ainsi (Eakin et Westfall, 1961 ; Brown, Gibbons et Wald, 1963 ; Nilsson, 1964).

Dans l'organe pinéal du Poulet, après une fixation au tétroxyde d'osmium identique à la nôtre, Bischoff (1969) met en évidence des complexes lamellaires connectés par un cil à la partie apicale de la cellule photoréceptrice : « In other instances, however, this cilium is continuous with the membranous complex lying within the luminar space (figure n° 12). These complexes are most often organized into concentric layers of smooth-surfaced membranes (figure n° 4) ». Ces figures sont très voisines de celles du type (c) que nous trouvons chez le Protée.

Collin (1969) se place dans des conditions de fixation qu'il juge favorables (double fixation glutaraldéhyde - acide osmique). Il trouve dans l'épiphyse sensorielle de *Lampetra planeri* des segments externes irréguliers renfermant des structures tubuleuses et vésiculeuses voisines de celles que nous montrons dans les expansions visuelles du type (b) chez le Protée. Ces formations sont chez le Protée des sections dans la région du pédoncule ciliaire (figures a et b, planche VII).

Collin montre également des structures concentriques de type (c). Il pense que la grande largeur du disque (10 à 15 µ comme chez le Protée) est en rapport avec des phénomènes de flexion « en cloche » simples ou multiples. Les coupes perpendiculaires à l'empilement de disques montreraient ces formations. S'il en est ainsi chez le Protée (ce qui semble probable, car les disques épousent le contour convexe du segment interne), il n'y aurait plus qu'un seul type de photorécepteur.

Cette analogie du photorécepteur du Protée avec les photorécepteurs épiphysaires se retrouve chez *Taricha torosa* (Kelly, 1963, 1965). Leur allure est voisine en microscopie photonique, mais la microscopie électronique montre bien que les photorécepteurs du Protée sont moins développés. Notons ici que chez la larve de *Taricha torosa* les photorécepteurs épiphysaires sont relativement développés, mais que « Beyond metamorphosis however, it appears that much or all photoreceptive potential is lost since the adult organ displays many degenerated photoreceptor outer segment... » (Kelly, 1965).

5) *Caractères du segment externe.*

Principales caractéristiques du segment externe.

	Chez *Proteus*	Chez *Necturus* (d'après Brown, Gibbons, Wald)	
		Bâtonnets	Cônes
Dimensions	5 à 15 μ sur 0,5 à 1 μ	12 × 30 μ	5-9 × 24 μ
Nombre de membranes paires	20 à 30 paires (50 maximum)	1100	750
Nombre de membranes paires par micron de hauteur	48 env.	37	31
Épaisseur d'un saccule à double membrane	140 Å env.	50 Å	50 Å
Espace entre les membranes d'un saccule	60 Å env.	0-40 Å	0-40 Å
Espace entre une paire de membranes	60-120 Å	150 Å	200 Å
Périodicité des unités qui se répètent	230 Å env.	270 Å	320 Å

La fixation à l'acide osmique fait apparaître, chez le Protée comme chez les autres Vertébrés, la membrane plasmatique enveloppant des saccules aplatis à « double membrane » et l'article externe constitué par une file de membranes paires transversales. Ces membranes ne sont régulières qu'au voisinage du pédoncule.

Le tableau montre que le nombre de doubles membranes est considérablement plus faible chez le Protée, alors que les dimensions des saccules sont plus grandes. On remarque un aplatissement considérable des formations appartenant à l'article externe. La hauteur et la largeur de l'article externe ont des dimensions respectivement inverses de celles de l'article externe des cellules visuelles du *Necturus*.

Les doubles membranes sont parfois fragmentées en groupes de vésicules qui peuvent rester alignées. Souvent ces vésicules acquièrent une assez grande taille ; de ce fait les structures régulières de l'empilement de disques se défont.

6) *Les expansions externes des cellules visuelles de la larve et du jeune animal.*

L'examen ultrastructural montre que les futures cellules visuelles ne sont pas encore pleinement différenciées au moment de l'éclosion. Le cytoplasme de ces cellules comprend de nombreuses vacuoles renfermant des réserves vitellines. A leur apex, les mitochondries caractéristiques de l'ellipoïde des cellules visuelles s'accumulent. Depuis longtemps déjà, l'épithélium pigmenté renferme des grains de mélanine. Dans les cellules on peut observer quelques « figures de myéline ». Cependant les vacuoles lytiques de dégénérescence ne sont pas présentes dans les tissus rétiniens de l'embryon.

Le développement des cellules visuelles est extrêmement lent ; on ne peut observer le segment externe et les deux centrioles de son pédoncule que chez l'animal juvénile. A ce stade, on observe une accumulation de mitochondries, un abondant réticulum endoplasmique et des ribosomes isolés. Au-dessus du segment interne, on peut observer un empilement de disques à double membrane. Ces disques sont plus nombreux et plus régulièrement disposés que chez l'animal adulte. L'extrémité de cet empilement présente cependant des traces de désorganisation voisines de celles qui sont si fréquemment observées dans le segment externe des cellules visuelles de l'adulte.

Le segment externe de la cellule visuelle du Protée passe par un maximum de différenciation vers la fin de la vie larvaire et le début de la vie juvénile.

c. Les zones latérales de la rétine.

Latéralement, vers la rétine ciliaire, la structure des cellules visuelles n'est plus exactement la même que celle des cellules qui ont une position centrale. Les formations de type régulier ou myéloïde du segment externe des cellules visuelles disparaissent. Au-dessus du corps cellulaire, les mitochondries caractéristiques de l'ellipsoïde sont remplacées par quelques mitochondries à matrice plus claire et crêtes trabéculaires marquées.

d. Les cellules intercalaires de Müller.

Les cellules visuelles sont généralement séparées par les très minces expansions des cellules de Müller. Ces cellules ne renferment que des vésicules plus petites que celles des ellipsoïdes, des fibres et aussi, vers l'extérieur, quelques mitochondries à matrice assez claire. Les cellules de Müller présentent des digitations entre les segments externes.

e. Vésicules et dégénérescence. Discussion.

On pourrait se demander si les vésicules rencontrées au niveau des doubles membranes ne sont pas dégénératives, car elles sont un peu analogues à celles que l'on retrouve lors de la désintégration progressive des membranes au cours de l'injection d'iodo-acétates chez le lapin (Lasansky et De Robertis, 1959) ou lors de la carence en vitamine A chez le rat (Dowling et Gibbons, 1961). Ces auteurs considèrent les formations sphériques comme un signe de dégénérescence très poussée.

Il est également troublant de constater un parallélisme morphologique avec une lignée de rats affectés d'une dystrophie héréditaire (Dowling et Sidman, 1962), ou encore avec les bâtonnets involués de la rétine de la souris C_3H du Basler Laboratoriumsstamm (De Robertis et Lasansky, 1961 ; Karli, Stoeckel et Porte, 1965) dont la dégénérescence tapéto-rétinienne représente un caractère mendélien récessif. Les premiers stades de la morphogenèse se déroulent normalement et le segment externe se développe à partir du cil primitif ; la formation du matériel membraneux commence ; c'est alors que la croissance du segment externe devient désordonnée et ne peut atteindre le stade où les sacs se remodèlent, se réorientent en empilements réguliers. Au contraire ces formations deviennent anormales. On note même des changements dans le segment interne où le cytoplasme paraît plus dense. Au cours des changements qui s'opèrent au niveau du segment externe, et à la différence de ce qui existe chez le Protée, on observe la lyse des mitochondries, l'altération des jonctions synaptiques ; la mort de la cellule est le terme de l'involution. En ce qui concerne la souris C_3H, la dernière hypothèse admise serait que cette altération génétique résiderait dans l'absence « des facteurs qui contrôlent la différenciation et la croissance des composants sub-cellulaires des cellules visuelles ». Les observations précédentes révélant combien les changements de structure sont liés aux changements physiologiques, il serait intéressant de connaître si un éventuel défaut enzymatique plus ou moins héréditaire chez le Protée ne pourrait être à la base des modifications structurales.

Ainsi en dépit des nombreux travaux qui ont été consacrés aux phénomènes d'involution au niveau des photorécepteurs, ceux-ci demeurent encore mal connus. En ce qui concerne le Protée, cette dégénérescence, si elle existe, est peu poussée à ce niveau. Il faut rappeler qu'en dehors de phénomènes de dégénérescence, cette tendance à la vésiculisation peut être accentuée lors de la fixation, les saccules étant très sensibles osmotiquement à un fixateur hypotonique. Des travaux en cours permettront aussi de vérifier si ces vésicules sont une des formations premières de la morphogenèse de l'article externe, ce qui ne semble pas être le cas chez *Rana pipiens* (Nilsson, 1964).

C. — Conclusions.

Chez un animal cavernicole réputé aveugle, il était intéressant de mettre un terme à la vieille polémique portant sur la présence

d'articles externes photorécepteurs. Les cellules visuelles ont été étudiées chez l'adulte, mais aussi pour la première fois chez l'embryon et chez la larve. L'embryon permet d'en suivre le développement qui est celui d'un Urodèle type, mais très ralenti. C'est chez les jeunes larves que l'on trouve les expansions visuelles les plus nombreuses et les plus développées.

A première vue, la cellule visuelle du Protée paraît dégénérée ; pourtant la microscopie photonique et la microscopie ultrastructurale permettent d'y retrouver les éléments essentiels du photorécepteur. Au-dessus du corps cellulaire, on observe un article interne avec un ellipsoïde doté de mitochondries. Un centriole basal envoie des fibrilles ciliaires dans un pédoncule qui supporte le segment externe des cellules visuelles. L'existence du pédoncule montre que les empilements très larges et aplatis des disques à double membrane, les articles contenant des vésicules et tubules, enfin les formations vésiculaires sont bien des rudiments de photorécepteurs.

Le polymorphisme des articles externes n'est qu'apparent. Certains subissent chez l'adulte une involution limitée.

Les photorécepteurs épiphysaires des Chéloniens sont rudimentaires, mais pourvus des constituants classiques. Lutz et Collin (1967) en font un des chaînons de l'évolution régressive phylogénétique des photorécepteurs épiphysaires. Par analogie, on pourrait émettre l'hypothèse que les expansions externes des cellules visuelles du Protée représentent un stade moyen vers une involution phylogénétique conduisant à leur disparition chez des formes cavernicoles telles que le Typhlomolge.

III. — Conclusions.

En résumé on peut actuellement voir dans les cellules photoréceptrices du Protée, comme dans l'épithélium pigmenté, des organes construits suivant le schéma classique, mais qui ne seraient point parvenus au terme d'un développement normal et qui présentent à la fois un aspect rudimentaire (qui ne s'est pas développé) et dégénéré (qui s'est développé, mais a régressé).

Chapitre IX.

LA RÉTINE NERVEUSE.

I. — Introduction.

La rétine du Protée est très simple. Chez le jeune comme chez l'adulte les couches habituelles de la rétine peuvent être distinguées. Certains auteurs ont vu la rétine de l'animal adulte, repliée sur elle-même et constituée par deux hémisphères contigus, séparés par le faisceau médian des fibres du nerf optique (Schlampp, 1892). La figure donnée indique qu'il s'agit d'une coupe oblique qui passe à la fois par le cristallin et par le trajet intraoculaire du nerf optique qui est ventral. De toute façon la rétine n'est pas formée de deux hémisphères car, même chez l'adulte, l'organe conserve une organisation radiale autour de l'axe optique, et il est toujours plus ou moins irrégulier.

Rochon-Duvigneaud (1943) pense que la rétine est comprimée par la prolifération anarchique des cellules iriennes qui tendent à la disloquer et à combler la cavité de la cupule rétinienne dans laquelle le cristallin s'est plus ou moins résorbé. Hawes (1946) reprend cette idée. L'examen de leurs figures (sans vouloir nier l'absence possible du cristallin) montre d'une part que celle de Rochon-Duvigneaud est latérale à l'axe optique de l'œil, d'autre part que celle de Hawes passant par le nerf optique est forcément ventrale postérieure.

En fait, la rétine peut être globalement assimilée à un demi-ellipsoïde de révolution (voisin de la demi-sphère). Avec les régions ciliaires elle peut être grossièrement représentée par un volume de révolution dont le plan, passant par l'axe de révolution, serait une surface en croissant, le rayon interne du croissant étant relativement plus petit chez l'adulte que chez la jeune larve.

Au cours de la vie de l'animal, la rétine, qui n'achève pas son développement, conserve un aspect embryonnaire. Le nombre de ses éléments croît de façon ralentie. La rétine, au lieu de s'étaler comme il est général, tend à occuper toute la cavité oculaire, en particulier la place que lui laissent vitré et cristallin qui restent rudimentaires. Aussi chez l'adulte le vitré et le cristallin étant relativement

réduits, la rétine remplit tout le globe oculaire. Les éléments externes manifestent alors une légère tendance à la désorganisation. Cette désorganisation prend place au niveau des cellules visuelles et de la couche plexiforme externe. Celle-ci devient difficile à voir car les neurones ne sont plus très bien alignés.

Il faut également tenir compte des rétractions qui suivent la fixation. Elles diminuent d'autant l'épaisseur de la rétine. Elles donnent surtout un aspect tout différent de l'œil, suivant qu'elles se manifestent au niveau de la limitante externe ou de la limitante interne. Généralement, on observe un « aspect granulaire » du globle oculaire tel que le décrivent tous les auteurs (Kammerer, 1912 ; Hawes et Rochon-Duvigneaud). Nous retrouvons cet aspect dans leurs figures et aussi dans certaines de nos coupes. Dans ce cas la séparation s'est faite au niveau des cellules visuelles et de l'épithélium pigmenté. Inversement après fixation osmiée, le vitré persiste, même chez l'adulte, et son importance est exagérée par la rétraction qui s'est produite à son niveau.

L'épaisseur de la rétine varie comme les dimensions de l'œil. Pour en avoir une idée, disons qu'elle est de 130 à 150 μ chez la larve et de 160 à 300 μ chez l'adulte. Le nombre d'éléments rétiniens croît lentement avec l'âge. Par exemple, le nombre de cellules visuelles par rapport aux cellules bipolaires et aux cellules ganglionnaires est de 420/500/140 chez une larve de 26 mm et de 2300/3800/2100 chez un adulte de 235 mm. La dimension des éléments reste la même, mais peut aussi décroître et passe de 15 μ/17 μ/18 μ à 11 μ/13 μ/14 μ par exemple.

La rétine du Protée larvaire et celle de l'adulte ne diffèrent pas de façon marquée. On y distingue essentiellement :

— deux rangées de noyaux de cellules visuelles,
— une mince couche plexiforme externe,
— trois à quatre rangs de cellules bipolaires,
— une couche plexiforme interne plus importante,
— un, deux ou trois rangs de neurones multipolaires qui donnent naissance aux fibres nerveuses.

II. — Corps cellulaires des cellules visuelles.

Nous avons étudié la partie externe de la cellule visuelle dans le chapitre traitant de la rétine photosensible. Nous examinerons plus particulièrement la terminaison de ces cellules à propos de l'organisation synaptique de la couche plexiforme externe. Aussi n'envisagerons-nous ici que la description du corps cellulaire de ces cellules si particulières.

Les corps cellulaires des cellules visuelles sont disposés sur deux rangs. Leur épaisseur varie entre 10 et 20 μ. Les noyaux sont légèrement plus arrondis que ceux des autres couches de la rétine. Ils sont aussi moins strictement alignés sur la membrane limitante externe

que dans un œil normal; ils semblent disposés sans ordre lorsque cette membrane limitante est peu apparente. Dans la rétine ciliaire et latéralement dans la couche des corps cellulaires nous constatons, chez les larves, l'existence de figures de mitose, peu nombreuses mais rencontrées régulièrement dans les coupes.

La limitante externe est marquée par les épaississements, ou desmosomes, qui unissent les membranes plasmatiques des cellules visuelles et des cellules de Müller. Au-dessous de la limitante, la cellule visuelle se renfle. On rencontre une première couche de noyaux assez superficielle. Les noyaux ovalaires sont entourés par une mince couche de cytoplasme ; celui-ci s'étrangle bientôt entre les noyaux de la couche suivante (15 à 20 μ de la limitante externe), puis la cellule s'évase à nouveau pour finir en un pied ou zone présynaptique. Ces « pieds » ou fibres de Henle sont assez trapus chez le Protée.

Les noyaux sont généralement de grande taille (5 à 18 μ). Leur contenu est formé de particules réparties de façon homogène. La membrane nucléaire est classiquement percée de pores. Les nucléoles irréguliers sont formés par une pelote de rubans granuleux de chromatine plus dense que le reste du noyau. Les nucléoles qui mesurent de 1 à 2 μ sont du type « réticulé » tel qu'il est défini par Jacob (1968). Le cytoplasme contient des vésicules issues de l'appareil de Golgi, des neuroprotofibrilles et quelques mitochondries à matrice assez claire. Souvent dans le cytoplasme, à proximité du noyau, on observe des formations à structure parallèle. Parfois ce sont des membranes empilées et rectilignes de 1,25 à 1,35 μ de long et de 0,16 à 0,17 μ de large. Certaines comprennent (figure a, planche VIII) une membrane double entre deux membranes simples plus denses, puis trois membranes doubles, une membrane double entre deux membranes simples, quatre membranes doubles et enfin une membrane double entre deux membranes simples. Pour Horstmann (1965) dont l'étude porte sur le chien, ces formations pourraient être des caryosomes du type 2, c'est-à-dire des extrusions dans le réticulum endoplasmique d'inclusions nucléaires. Ainsi, autour du noyau, dans les cavités du réticulum endoplasmique du Protée, existent des cristaux protéiques à structure périodique. Par ailleurs Seïte (1970) montre aussi des faisceaux de fibrilles parallèles de type paracristallin dans le nucléoplasme du chat.

III. — Organisation synaptique.

A. — Organisation synaptique de la couche plexiforme externe ou plexus basal.

Le plexus basal (2 à 3 μ d'épaisseur) est peu apparent chez le Protée. En microscopie photonique, il n'est rendu visible dans la portion moyenne de la rétine que par un alignement plus régulier des cellules visuelles et bipolaires qui le bordent.

Il renferme un certain nombre de fibres nerveuses ; il est traversé par les expansions des cellules gliales de soutien de Müller.

Chez le Protée on n'observe point de région fovéale dans la rétine ; en conséquence, les fibres de Henle qui joignent les terminaisons synaptiques et les bipolaires excentriques n'existent pas.

Le rôle essentiel de cette couche plexiforme est de participer à l'acheminement intra-rétinien des informations photo-sensorielles. C'est en général une zone de synapses entre les photorécepteurs en cônes ou en bâtonnets et les cellules bipolaires, ou encore, entre les photorécepteurs et les cellules horizontales.

1. *La terminaison de la cellule visuelle.*

En général, la cellule visuelle présente une expansion bien développée : la fibre de Henle. Elle aboutit à un pied ou à une sphérule qui renferme une organisation synaptique.

Chez le Protée adulte, on ne voit dans cette zone synaptique, ni sphérule ovalaire du type de celle qu'il est habituel de rencontrer pour les bâtonnets, ni pédoncule triangulaire du type des pieds de cône. Il est donc difficile d'attribuer les synapses du pied des cellules visuelles du Protée à une catégorie précise de photorécepteurs.

Cependant, certains auteurs ont voulu reconnaître plusieurs types de cellules photoréceptrices chez le Protée. Pourtant les rétines d'*Anguis fragilis* et d'*Emys orbicularis*, fonctionnellement peu évoluées, ne renferment que des cônes (Vilter, 1949).

Nous ne pouvons pas discerner deux ou plusieurs niveaux dans l'étagement des synapses de la couche plexiforme externe. Les pieds des photorécepteurs ont une allure grossièrement pentagonale et sont réunis au corps cellulaire par un pédoncule (figure a, planche VIII). Le diamètre de la terminaison est de 4 à 6 μ, alors que, chez le lapin, la sphérule présente une base interne de 1 à 2 μ de diamètre, et la pyramide synaptique des cônes une base interne de 4 à 6 μ environ (De Robertis, 1964).

Les relations entre les régions pré et post-synaptiques sont difficiles à interpréter en l'absence de reconstruction tridimensionnelle à partir de coupes sériées ultrafines. Les invaginations de la surface synaptique, dans la base de la cellule visuelle et au niveau des expansions dendritiques, sont en général paires, deux dendrites étant accolées, mais elles peuvent aussi être disposées en triade comme chez l'homme. Le nombre de branches dendritiques ainsi disposées peut être assez important. Les dendrites sont limitées par une membrane post-synaptique d'environ 50 à 70 Å d'épaisseur. Cette dernière est séparée de la membrane pré-synaptique, d'épaisseur semblable, par un intervalle plus clair d'environ 85 à 180 Å.

Lorsque les terminaisons synaptiques ne sont pas juxtaposées à d'autres terminaisons, elles se trouvent en contact avec la membrane des cellules gliales de Müller.

Il convient de remarquer la grande taille de ces terminaisons et la complexité existant dans la disposition de leurs relations avec les

expansions dendritiques. De ce fait, les terminaisons se rapprochent plus de celles des cônes que de celles des bâtonnets.

2. *Les vésicules synaptiques.*

Dans le cytoplasme pré-synaptique s'accumulent des vésicules synaptiques. Chez le Protée elles s'alignent surtout autour des rubans synaptiques, mais non sur la membrane pré-synaptique. Dans cette région on n'observe pas de mitochondries ; ces dernières, comme les vésicules du réticulum endoplasmique, sont représentées dans le pédicule où l'on peut voir également quelques neuroprotofibrilles.

3. *Les rubans synaptiques.*

Les rubans synaptiques ont été décrits pour la première fois par Sjöstrand (1953, 1958) et par Ladman (1958).

Chez le Protée, ce sont des bandelettes qui se présentent en section sous la forme de traits, très osmiophiles et opaques aux électrons. Les rubans aboutissent plus ou moins perpendiculairement à la membrane pré-synaptique en face de l'intersection de deux dendrites voisines. On peut parfois remarquer, occupant la dépression existant à ce niveau, une expansion bulbeuse ou « densité arciforme » de Ladman.

Chez l'Olm, l'accumulation des vésicules synaptiques sur les deux surfaces des rubans est bien marquée. Les rubans ont de 325 à 350 Å environ d'épaisseur (± 400 Å chez l'homme, Missoten, 1964) et leur surface est limitée par deux minces membranes séparées par une zone plus claire (figures b, c et d, planche VIII).

4. *Remarques.*

a. De Robertis (1964) pense que la situation privilégiée des synapses entre les récepteurs et les neurones primaires les rend sensibles aux variations de leur stimulus naturel.

Ainsi, chez les animaux adaptés à l'obscurité, il y aurait accumulation d'un grand nombre de vésicules synaptiques au voisinage de la membrane pré-synaptique et du ruban synaptique. Après quelques jours d'obscuration, on noterait une réduction considérable de la taille des vésicules, que De Robertis et Franchi (1956) interprètent, chez le lapin, comme la conséquence de l'inactivité fonctionnelle de la rétine.

Chez le Protée, animal vivant à l'obscurité, on pourrait s'attendre à retrouver le même phénomène. Pourtant, si on remarque un alignement des vésicules à la surface des rubans il n'en est pas de même au niveau de la membrane pré-synaptique.

De plus, en soumettant les animaux à une stimulation lumineuse intense, De Robertis (1958) observe un éclatement des vésicules jusque dans l'intervalle synaptique. Chez le Protée, fixé après illumination, nous ne remarquons pas de migration analogue des vésicules synaptiques.

b. Pour Nilsson (1964) l'appareil synaptique est la dernière partie de la cellule à se développer ; Nilsson et Crescitelli (1969) montrent qu'un potentiel positif de l'électrorétinogramme n'apparaît qu'au terme du développement morphogénétique de l'appareil synaptique des récepteurs terminaux. Nilsson et Crescitelli (1970) montrent une nouvelle fois, chez *Rana pipiens,* que la présence de structures synaptiques indique que le développement de la cellule visuelle est très avancé. Ils montrent ainsi que l'électrorétinogramme ne devient positif (b.wave), chez un tétard de neuf jours, que lorsque les vésicules synaptiques apparaissent et s'alignent sur le ruban synaptique.

Chez le Protée, vésicules synaptiques et rubans sont présents. Le terme du développement et le début de la phase fonctionnelle de la cellule seraient donc atteints. Si les résultats des travaux de Nilsson sont corrects, on doit reconnaître que la structure rudimentaire du photorécepteur n'est pas essentiellement due à un arrêt de développement.

c. Nous avons déjà signalé la grande dimensions des terminaisons des photorécepteurs, mais il faut souligner également la taille des vésicules synaptiques comprise entre 350 et 500 Å de diamètre. Elles sont plus grandes que celles du lapin (338 à 386 Å) et voisines de celles de la grenouille (500 à 600 Å) ou de celles de l'homme (450 à 600 Å) (Foos, Miyamasu et Yamada, 1969). Elles sont inférieures à celles des cônes de *Testudo graeca* (800 à 850 Å, Evans, 1966). La longueur (0,5 à 1 µ) des rubans synaptiques, le grand nombre des sections de ruban observées et l'enchevêtrement de leurs plis montrent que si la couche plexiforme externe du Protée est bâtie suivant le schéma classique et comporte les organites habituels, elle présente néanmoins les signes d'une organisation qui lui est propre. Cette organisation peut, en partie, être retrouvée dans la rétine de *Necturus* où les rubans synaptiques sont souvent longs et recourbés (Dowling et Werblin, 1969 ; Dowling, 1970).

B. — Organisation et synapses de la couche plexiforme interne de la rétine ou plexus cérébral.

1. *Introduction.*

Entre les cellules bipolaires de la rétine et les cellules ganglionnaires, la couche plexiforme interne est nette, large, fibrillaire et dépourvue de corps cellulaires. Elle mesure de 10 à 25 µ. Chez les jeunes larves, les fins prolongements des fibres de soutien de Müller la traversent, mais sont à peine visibles ; chez les larves âgées il est fréquent qu'on ne puisse plus les distinguer.

Le plexus cérébral, plus développé que le plexus basal, n'existe comme ce dernier que dans la région médiane de la rétine. A ce propos, nous remarquerons que chez le Protée, comme chez l'embryon de triton (Pleurodèle au stade 33 de Gallien-Durocher), la couche plexiforme interne s'individualise avant le plexus basal. Elle se développe davantage que ce dernier mais uniquement au centre de

la rétine. Alors que chez le Protée le développement ne se poursuit pas au-delà de ce stade, le plexus du Pleurodèle (au stade 37) s'étale en largeur en même temps que les autres couches de la rétine.

2. *Morphologie ultrastructurale du plexus.*

De façon générale la couche plexiforme interne est mal connue. Chez le Protée (figure a, planche IX) elle renferme de très nombreux éléments imbriqués les uns dans les autres et interconnectés de façon complexe formant ainsi un champ synaptique important qui est intercalé entre les cellules bipolaires et les différentes cellules ganglionnaires de la couche nucléaire interne.

a. La région pré-synaptique constituée par les ramifications des pieds des cellules bipolaires renferme parfois une ou plusieurs mitochondries ainsi que de rares figures de myéline enroulées et de petite taille.

On observe essentiellement : de très nombreuses vésicules synaptiques de 400 à 500 Å de diamètre, des vésicules claires de plus grande taille, et quelques vésicules neurosécrétoires à corpuscule central (0,05 à 0,10 µ environ). Alors que les vésicules synaptiques sont nombreuses, nous ne remarquons pas de ruban. Les prolongements des cellules de Müller sont difficiles à reconnaître en microscopie électronique.

b. La région post-synaptique est formée par les dendrites des cellules ganglionnaires qui renferment des neuroprotofibrilles.

Au niveau des membranes séparant boutons et dendrites, ou même séparant les terminaisons des bipolaires entre elles, existent des épaississements. Ce seraient des zones actives (Couteaux, 1961) au niveau des membranes synaptiques. Ces zones sont caractérisées par un réseau sous-synaptique ou barre post-synaptique de Taxi (1967).

C. — Discussion sur la possibilité de la transmission synaptique.

1. *Etat morphologique des synapses.*

Il est admis que la présence des vésicules synaptiques est nécessaire à la fonction synaptique normale et que leur altération après section nerveuse est liée à la détérioration de la transmission synaptique et à la diminution de la teneur de la synapse en substances médiatrices.

Planche VIII.

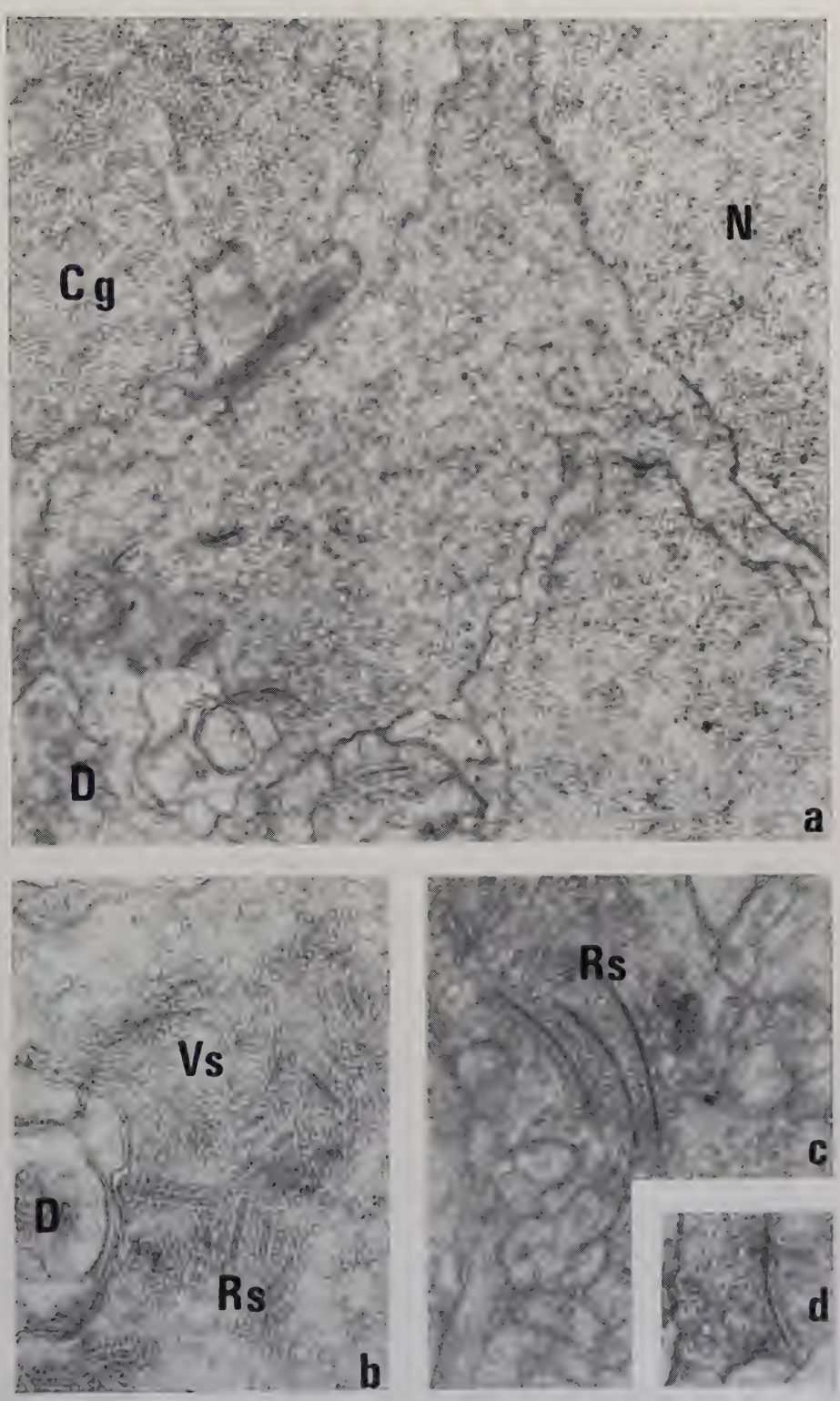
Toutes les figures de cette planche sont des électromicrographies.

a. — Pied de la cellule visuelle au sein de la couche plexiforme externe. (G × 18 000).

b. — Rubans et vésicules synaptiques. (G × 26 400).

c. — Rubans et vésicules synaptiques. (G × 25 200).

d. — Synapse avec les dendrides d'une cellule bipolaire. (G × 23 500).


Cg
N
D
a
Vs
D
Rs
b
Rs
c
d

Ce phénomène est en accord avec de nombreuses expériences effectuées sur le poulet, le rat et le cobaye. Ces expériences montreraient l'exactitude de la théorie de Weiss et Hiscoe (1948) sur la migration somato-axonique des protéines synthétisées au niveau du péricaryone. D'après cette théorie, les protéines ou leurs précurseurs doivent descendre le long des neurotubules de l'axone aux dépens desquels se forment, dans la région terminale, les vésicules synaptiques (Vial, 1958).

Pour Evans (1966), dont la thèse est fort originale, les choses ne se passeraient pas ainsi. Les microtubules cytoplasmiques des cellules visuelles assureraient le transport des métabolites d'une région spécialisée de la cellule à une autre : « The present work suggest, however, that is probable, that some, at least, of the vesicles known as the synaptic vesicles of the visual receptors do actually arise from the presynaptic membrane ».

La morphologie infra-microscopique des synapses des couches plexiformes externes et internes de la rétine du Protée ne montre point les signes d'une dégénérescence comparable à celle des modifications primaires de la dégénérescence synaptique, marquée par la lyse des mitochondries et la disparition des vésicules synaptiques telles qu'elles ont été décrites par De Robertis (1964), Gray et Homlyn (1962) et Taxi (1967). *Il peut paraître curieux de voir chez un animal microphtalme vivant à l'obscurité comme le Protée, la persistance de ces vésicules. Quoi qu'il en soit, leur seule présence montrerait que l'œil conserve un certain pouvoir de perception du rayonnement lumineux.*

2. *Mécanisme neurohumoral.*

Nous n'envisageons ici que la possibilité ou l'impossibilité, chez le Protée, d'une transmission synaptique de l'information visuelle au niveau des couches plexiformes, ces plexus étant des chaînons importants de la synergie d'organes indispensables au phénomène visuel. Nous l'envisageons en fonction des données généralement admises qui semblent, non pas infirmées, mais remises en question dans des travaux récents (Pappas, 1968).

a. L'hypothèse de Grundfest (1958) suivant laquelle « l'information dans la rétine du poisson comprendrait une activité sécrétoire photochimique des cellules visuelles, une activité sécrétoire synaptique et horizontale donnant naissance à des potentiels gradués, et enfin une réponse synaptique des cellules ganglionnaires sous forme de potentiel d'action » ne semble pas encore vérifiée. Sjöstrand (1961) écrit : « We do not know anything about the mechanism of synaptic transmission at the vitreal end of the receptor cells ».

Il reste aussi des incertitudes quant à la connaissance du phénomène neurohumoral, en particulier en ce qui concerne la nature des médiateurs au niveau des couches plexiformes. Une activité acétylcholinestérasique a été observée dans ces régions de la rétine et

elle pourrait peut-être exercer son action suivant le schéma généralement admis. Hyden (1960) suggère que les vésicules synaptiques prennent part dans la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses, et sont les transporteurs de molécules d'acétylcholine ou d'autres substances de transmission. Nous avons déjà vu que les possibilités de transmission des excitations visuelles commencent en même temps que l'apparition des vésicules synaptiques (Nilsson et Crescitelli, 1969, 1970).

b. Si on admet les résultats des travaux précédents, il convient de reconnaître que les potentialités de transmission de l'information sensorielle au niveau des synapses de la rétine restent entières chez le Protée. En effet, tous les organites et particulièrement les vésicules synaptiques sont présents.

Nous devons cependant faire quelques réserves, car Pappas signale que le mécanisme des interactions entre les cellules excitables peut suivre des voies fondamentalement différentes, et qu'aucun fait expérimental convainquant ne plaide en faveur de l'idée d'un dynamisme fonctionnel des vésicules dans les synapses dites chimiques.

Les électromicrographies peuvent apporter quelques précisions sur la nature possible des médiateurs que renferment les nombreuses vésicules des couches plexiformes externes et internes du Protée. Ces médiateurs sont :

— d'une part, des vésicules annulaires claires ou vésicules présynaptiques auxquelles on attribue souvent un rôle cholinergique (Gray et Whittaker, 1962 ; De Robertis, 1964) dont nous verrons plus loin qu'elles pourraient bien être adrénergiques ;

— d'autre part, et essentiellement dans la couche plexiforme cérébrale, des vésicules plus rares et plus grandes (500 à 1000 Å) contenant un granule osmiophile dense.

Mazucca (1966) et Follenius (1966) montrent des granules denses semblables chez le cobaye et l'épinoche. De Robertis et Pellegrino di Iraldi (1960), Glowinski (1966), Glowinski et Baldessarini (1966), Iversen (1967) retrouvent ces organites dans les terminaisons adrénergiques ou les vésicules renfermant des catécholamines. Pour Glowinski et Baldessarini la fréquence des vésicules observées sur les électromicrographies est liée avec la concentration en noradrénaline endogène. Par ailleurs, Malmfors (1963), Häggendal et Malmfors (1965) ont mis en évidence dans la rétine du lapin des neurones adrénergiques.

A la lumière des données précédentes on pourrait croire que la nature des médiateurs est parfaitement établie. Il convient de formuler une remarque importante. Taxi (1967), dans les neurones ganglionnaires de *Rana esculenta,* a mis en évidence, au niveau des terminaisons présynaptiques, des vésicules du type neurosécrétoire contenant un corpuscule dense. Avec Novikoff (1963), Goldfischer et

al. (1964), Novikoff et Shin (1964) il considère que ce sont des organites chimiquement différents, dont certains insensibles, à l'action de la réserpine participeraient à la formation de lysosomes. A ce sujet nous avons retrouvé dans le cytoplasme des cellules visuelles des vésicules contenant un corpuscule, et cela au sein de formations rappelant les lysosomes. La recherche des phosphatases acides devrait permettre de les identifier.

En accord avec le travail de Taxi, Primyak et Hajós (1969) montrent que dans le noyau supraoptique du rat, après blocage des monoamines dans les synapses par un traitement à la réserpine, le nombre des vésicules claires (300 à 500 Å) des terminaisons pré-synaptiques décroît, alors que les vésicules à granule dense (de 700 à 1000 Å) ne sont pas modifiées.

Ces résultats suggèrent que les vésicules pré-synaptiques à matrice claire participent, chez le rat, et peut-être aussi chez le Protée, au métabolisme des monoamines, alors que le rôle des vésicules à corpuscule dense est moins connu.

c. Il ressort de l'étude précédente que les investigations doivent être poursuivies et que, en particulier, une étude histochimique poussée pourrait permettre de mieux connaître le mécanisme neuro-humoral de la transmission synaptique.

3. *Electrophysiologie.*

L'étude histochimique, pour être complète, devra s'appuyer sur l'électrophysiologie.

En ces dernières années, il y a eu une tentative d'exploration électrophysiologique de la rétine du Protée (Gogala, Michieli et Zener, 1965). Les résultats sont complémentaires des indications morphologiques obtenues ici, puisque d'après ces auteurs certaines des cellules rétiniennes sont à même de répondre à un stimulus lumineux intense ; mais il ne semble pas que l'œil puisse fonctionner comme un organe photorécepteur (disons plutôt comme un organe visuel).

Pour pouvoir analyser les électrorétinogrammes, une connaissance préalable de l'anatomie fine est indispensable. Les données que nous apportons constituent une tentative dans ce sens.

La grande dimension des éléments cellulaires de la rétine et leur nombre relativement faible, se prêtent à l'implantation de micro-électrodes *in vivo*. Aussi nous pensons que la poursuite de ces études électrophysiologiques pourrait permettre d'obtenir une meilleure connaissance de la transmission entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires chez le Protée.

D. — Conclusions.

Nous résumerons notre propos en disant que les structures synaptiques, comme les structures visuelles du Protée, tout en étant bâties suivant le schéma classique, restent rudimentaires et montrent des signes histophysiologiques d'hypofonctionnement.

IV. — Les cellules bipolaires.

La couche des cellules bipolaires est la couche la plus épaisse de la rétine. Elle mesure de 40 à 55 µ chez la larve et peut atteindre 70 µ chez l'adulte. Elle comprend trois à quatre, quelquefois cinq rangs de cellules. Les noyaux, très chargés en chromatine, sont légèrement allongés dans le sens radial et mesurent de 10 à 17 µ.

Dans cette couche, on reconnaît parfois les noyaux fusiformes très allongés des cellules de Müller. Ces noyaux peuvent pénétrer dans la couche plexiforme interne. Les expansions filiformes de ces cellules s'étendent d'une basale à l'autre.

Les dendrites des cellules bipolaires présentent dans la couche plexiforme externe un parcours sinueux et enchevêtré (figures a et d, planche VIII). Elles se distinguent par leur aspect plus clair. Leurs membranes entrent en contact avec les cellules visuelles, soit avec celles d'autres dendrites, soit encore avec les ramifications des cellules de Müller. On observe la présence de mitochondries, mais le plus souvent leur contenu se limite à des neuroprotofibrilles orientées. Les vésicules y sont rares et de grande taille. Les desmosomes ne se rencontrent pas régulièrement comme c'est le cas dans la rétine humaine (Fine et Zimmermann, 1962).

Le cylindre-axe des cellules bipolaires se ramifie. Le parcours des ramifications devient inextricable dans la couche plexiforme interne. Il est admis que leurs extrémités seraient les zones pré-synaptiques bourrées de vésicules.

Les cellules horizontales occupent en général la rangée la plus externe des noyaux de la couche des cellules bipolaires. Elles n'ont pas retenu notre attention chez le Protée, non plus que leurs organites tubulaires caractéristiques dont la membrane enroulée en spirale est couverte de ribosomes.

V. — Les cellules ganglionnaires ou multipolaires.

La couche des cellules ganglionnaires comprend habituellement deux à trois hauteurs de cellules. Son épaisseur varie entre 30 et 40 µ et peut parvenir à 95 µ chez l'adulte. Les cellules sont moins nombreuses et leur disposition plus clairsemée que dans les autres couches. Certaines larves peuvent ne présenter que deux rangs, lorsque la rétine est au début de l'étalement en largeur et le vitré développé. Ce nombre croît considérablement chez l'adulte, lorsque la rétine se concentre dans l'axe optique.

Ces cellules, comme celles de la majeure partie de la rétine, sont légèrement allongées dans le sens radial. Elles mesurent de 14 à 18 µ en moyenne. En raison de leur noyau au réseau chromatique dense, elles rappellent les cellules du système nerveux central. Entre elles, se voient des fibres nerveuses.

Les noyaux occupent presque tout l'espace rétinien, le cytoplasme est légèrement plus abondant que dans les autres couches de la rétine. Les cellules sont séparées par une classique membrane double. Dans le cytoplasme on distingue des vésicules et des ribosomes. Les vésicules sont plus nombreuses que dans le cytoplasme des cellules de Müller qui traversent cette couche. Un appareil de Golgi peu développé est parfois décelable. Les mitochondries sont également peu nombreuses.

On observe aussi des formations à membrane simple, voisines du micron. Lorsqu'elles contiennent des vésicules ou des granules de sécrétion ces formations deviennent des « corps multivésiculaires ». On constate enfin la présence d'inclusions cytoplasmiques, très opaques aux électrons, voisines de celles que nous avons observées dans l'épithélium pigmentaire. Le contenu de ces inclusions est variable et hétérogène. Missotten décrit des formations voisines dans les cellules ganglionnaires de la rétine humaine.

VI. — Evaluation quantitative des populations cellulaires dans la rétine du Protée.

A. — Analyse cytoarchitectonique.

L'analyse cytoarchitectonique de la rétine basée sur le dénombrement des neurones, effectuée à partir de coupes histologiques bien centrées, est souvent utilisée dans l'étude de l'organe visuel.

Etant donné la forme compacte de la rétine du Protée, la méthode générale de dénombrement par champs successifs de 100 μ n'est pas applicable. Un petit nombre de champs recouvrent toute la rétine et se recoupent au sommet. De ce fait, l'évaluation des cellules ganglionnaires est forcément surestimée.

Conscient de cette difficulté chez *Necturus*, Palmer (1912), voulant calculer le nombre d'éléments nerveux dans la rétine, assimile les diverses couches de l'œil de cet animal à des sphères emboîtées. Le centre se situe au milieu de la corde joignant les « *ora serrata* ». Les rayons correspondent aux distances du centre aux différentes couches de la rétine. Il calcule ainsi le nombre d'éléments par unité de surface pour chaque couche. Aussi lui est-il impossible d'établir des relations directes entre les chiffres comptés pour chacune des couches.

Pour pallier cet inconvénient nous assimilons la rétine à un demi-ellipsoïde dont le centre serait occupé par le cristallin. En réalité, la rétine est plus ou moins bombée qu'une demi-sphère, l'œil étant plus ou moins long suivant l'axe optique.

La méthode employée est la suivante. La coupe histologique est dessinée à la chambre claire ou photographiée. La rétine est subdivisée en triangles successifs dont le sommet est le centre du critallin et dont la base est reportée sur un cercle c'est-à-dire la limitante

externe (au moins dans l'axe optique). On subdivise cette base par une valeur arbitraire correspondant à 50 μ.

Le champ d'investigation est limité par les extrémités de la couche plexiforme interne. Plus latéralement les différentes couches de la rétine ne sont plus séparables, c'est la région de l'*ora serrata*.

Les coupes étant relativement épaisses (7 μ), les recoupements cellulaires sont peu importants et les résultats sont, en principe, plus corrects. Cependant, pour calculer la densité théorique en éléments cellulaires par mm² de surface de rétine, nous utiliserons une formule qui s'inspire de celle de Vilter (1953) : $D = N \frac{10\,000}{e + d/2}$, mais en diffère en ce qu'elle comporte un facteur de correction.

$D = \frac{N\ 10\,000}{e + f}$

N = nombre d'éléments dénombrés dans un champ linéaire de 100 μ.

e = épaisseur de la coupe en μ.

f = facteur de correction que nous utiliserons personnellement, $f = \frac{d}{e}$, où d = diamètre moyen de l'élément en μ.

La surface de la rétine est considérée au niveau de la limitante externe. La densité théorique est calculée d'abord dans la région centrale, puis dans l'ensemble de la rétine. La zone centrale est constituée par un nombre de secteurs autour de l'axe optique, égal à la moitié du nombre total de secteurs.

La densité reste théorique, car la surface réelle de la rétine est toujours inférieure au mm².

Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau résumant les données obtenues pour quelques stades (page 671).

Les chiffres donnés correspondent toujours à des valeurs moyennes.

Les cellules névrogliques, souvent difficiles à séparer, entachent les résultats d'une erreur difficile à évaluer, mais toujours proportionnelle au nombre d'éléments, ce qui n'interdit point de formuler des comparaisons. Pour le calcul du nombre relatif de neurones, nous éliminons le nombre d'éléments qui correspondent à une décimale au niveau des cellules bipolaires. Ce nombre éliminé devrait correspondre en gros aux erreurs et aux cellules de Müller qui se trouvent essentiellement dans cette couche.

PLANCHE IX.

a. — Electromicrographie. Couche plexiforme interne et synapses. (G × 27 300).
b. — Electromicrographie. Fibres nerveuses optiques. (G × 19 400).
c. — Microphotographie. Coupe sagittale latérale dans le système nerveux. Bodian.

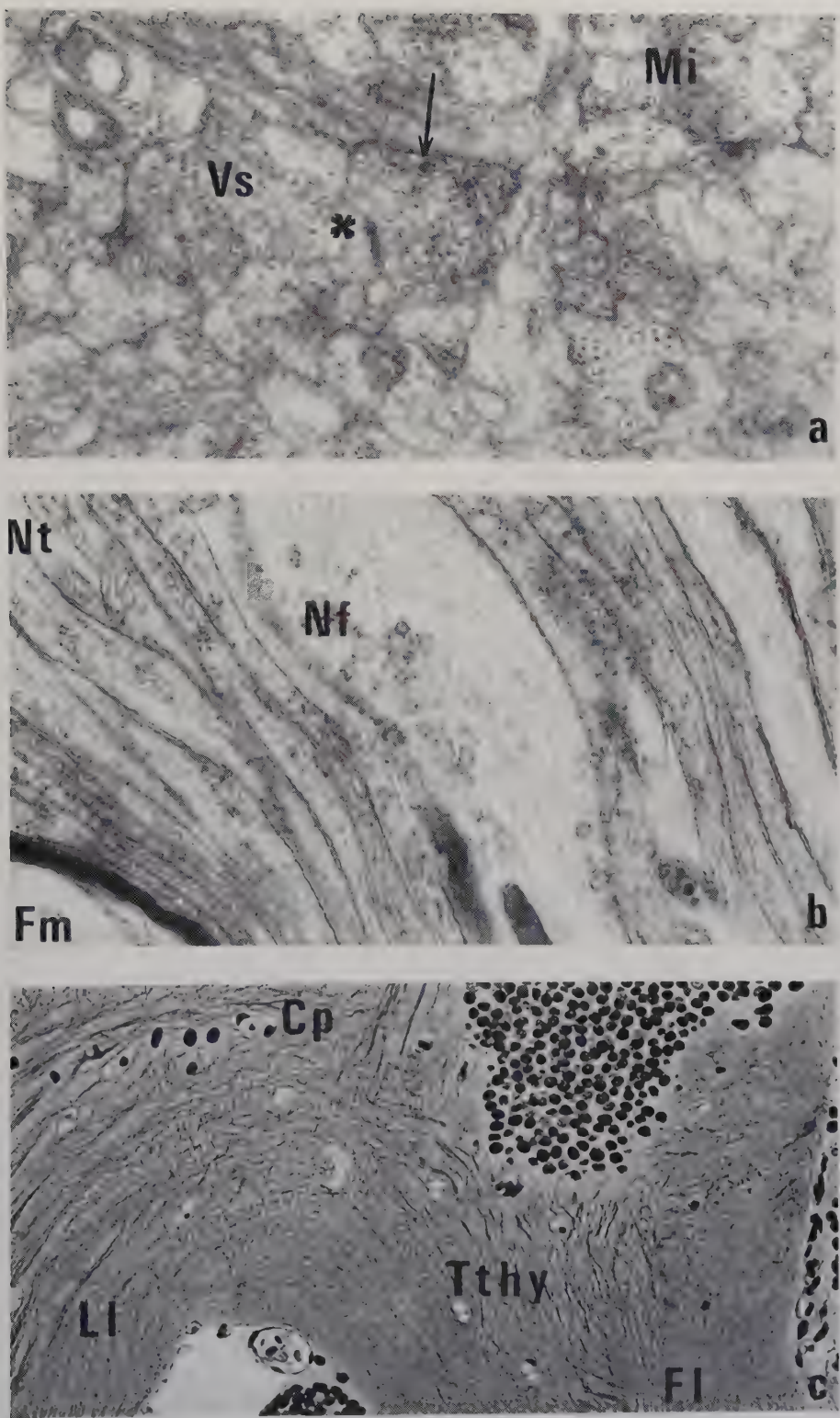

Mi
Vs
*
a
Nt
Nf
Fm
b
Cp
Tthy
Ll
Fl
c

TABLEAU.

Valeurs moyennes de la densité en neurones et du nombre de cellules dans la rétine du Protée.

Animal stade	Neurones en μ	Rayon de la rétine en μ	Densité théorique par mm²	Rapport relatif des neurones	Nombre de cellules
Embryon	CV, CB, CM : 18 à 20	100			1400
Eclosion	CV 15	100	6956	1 ou 2	637
	CB 18		12711	2	677
	CM 20		7083	1	333
Larve de deux mois	CV 15	120	10722	2	737
	CB 18		11864	2	813
	CM 20		5275	1	373
Jeune de six mois	CV 15	145	18227	2 ou 3	1163
	CB 16		24000	3 ou 4	1528
	CM 17		5925	1	492
Jeune de 60 mm	CV 13	160	15929	2	1684
	CB 14		19512	2	1837
	CM 15		8478	1	864
Sub-adulte de 160 mm	CV 12	165	16071	2	1866
	CB 13		24188	3 ou 4	3348
	CM 15		6811	1 ou 2	1721
Adulte	CV 11 à 12	170 à 210	18000	2 ou 3	1800 à 3100
	CB 12 à 14		28000 à 32000	3 ou 4	3400 à 4300
	CM 13 à 16		10000 à 22000	1,2 ou 3	2100 à 2800

B. — Répartition des cellules dans la rétine.

En schématisant, la répartition des cellules présentes dans la rétine, de l'*ora serrata* ventrale à l'*ora serrata* dorsale, montre que la rétine du Protée est fonctionnellement peu spécialisée.

— Les cellules visuelles présentent une répartition uniforme dans la rétine.

— Les cellules bipolaires et multipolaires sont plus nombreuses dans l'aire centrale de la rétine. On pourrait invoquer le souvenir d'une rétine mieux organisée, mais nous pensons plutôt que ce phénomène est tout simplement dû à la concentration des éléments par suite du reploiement de la rétine.

C. — Evaluation du nombre de cellules dans l'œil.

Cette évaluation a pour but de permettre ultérieurement des comparaisons entre les divers stades de développement ou avec les autres animaux possédant des yeux rudimentaires.

Le nombre calculé est approché et moyen. Après dénombrement des éléments sur des photographies successives de la rétine toute entière il s'avère relativement proche de la réalité.

1. *Le nombre réel de cellules de la rétine du Protée.*

Les noyaux cellulaires ont été dénombrés dans la rétine d'une larve de trois mois, soit 1547 cellules visuelles, 1770 cellules bipolaires et 572 cellules multipolaires.

On procède à la correction nécessaire pour éliminer les noyaux comptés sur des coupes successives : $(f = \frac{d}{e})$, $d = 15/16/17\ \mu$, $e = 7\ \mu$

Nombre réel de cellules visuelles = 720.

Nombre réel de cellules bipolaires + cellules de Müller = 780.

Nombre réel de cellules bipolaires = 240.

2. *Le nombre calculé approché de cellules dans la rétine.*

Ce nombre dont nous verrons ci-dessous le mode de calcul est de : 680/830/250.

L'erreur due à un certain nombre de facteurs existe toujours, mais n'est pas considérable. Ceci montre que la méthode de calcul approchée ci-dessous est valable pour la comparaison du nombre relatif d'éléments cellulaires.

Protocole suivi. On calcule le volume de la rétine en l'assimilant à un demi-ellipsoïde de révolution tournant autour d'un axe, c'est-à-dire l'axe optique (b : rayon, a : épaisseur dans l'axe optique). Le volume de l'ellipsoïde étant égal à : $\frac{4}{3}\ \pi\ ab^2$, le volume du demi-ellipsoïde est $V = \frac{2}{3}\ \pi\ ab^2$.

La surface de dénombrement des cellules est la surface du plan qui contient l'axe de révolution du demi-ellipsoïde (plan qui correspond à la coupe la plus méridienne de l'œil). La surface de l'ellipse étant égale à $\pi\ ab$, celle du plan considéré est $S = \frac{\pi\ ab}{2}$.

Le nombre de cellules : n, relevé pour une telle surface est ramené à l'unité de 1 μ, $n = \frac{\text{nombre observé moyen}}{e + d/e}$.

e = épaisseur de la coupe.

d = dimension moyenne de l'élément.

Autant de fois, le volume correspondant à la portion de l'œil de surface unitaire et d'épaisseur 1 μ sera compris dans le volume V, autant de fois nous aurons N' fois le nombre n d'éléments ; finalement $N' = \frac{4}{3}b$.

Le nombre total calculé d'éléments = $N' \times n$.

La formule est applicable que l'œil soit une demi-sphère ou un demi-ellipsoïde aplati ou allongé.

$$\text{Nombre total d'éléments} = n \times \frac{4}{3} - b$$

Application : reprenons l'exemple de la larve de trois mois.

— le nombre d'éléments sur une coupe méridienne est n = CV/CB + C Müller/CM = 49/61/19 dont les dimensions d sont 15/16/17 μ, b = 95 μ

— le nombre calculé de cellules sera :
cellules visuelles = 679
cellules bipolaires et cellules ganglionnaires = 832
cellules multipolaires = 255
(Voir le tableau de la page 671).

D. — Conclusions.

Comparée avec la rétine d'autres animaux, la rétine du Protée est très simplifiée. Si la densité comparée des éléments rétiniens est assez normale, le nombre réel de ces éléments (2000 photorécepteurs chez le Protée contre 110 000 chez *Necturus*, Palmer, 1912) découle des faibles dimensions de l'œil.

La stratification des neurones est anarchique. Comme chez *Necturus* il y a pas de fovea. Le nombre de neurones croît avec la taille de l'œil. Les variations individuelles sont grandes.

Les rapports entre les diverses catégories de cellules nerveuses montrent, comme les électromicrographies, que la région synaptique des cellules visuelles est en relation avec une ou plusieurs cellules bipolaires.

VII. — Les cellules gliales de la rétine.

A. — Description.

Les cellules gliales sont essentiellement représentées dans la rétine du Protée par les cellules de soutien de Müller.

Ces cellules sont surtout apparentes au niveau des « membranes » limitantes interne et externe de la rétine. Entre ces « membranes » elles forment comme les cellules épendymaires un échafaudage qui soutient, isole et emballe les éléments nerveux de la rétine.

Les extrémités sclérales des cellules de Müller se reconnaissent facilement parmi les noyaux des cellules visuelles. Elles ne renferment pas de noyau en cet emplacement et elles envoient des ramifications face aux villosités des cellules pigmentaires. Les digitations cylindriques de 0,10 μ de diamètre sont plus marquées que celles de l'épithélium pigmenté. Elles sont souvent enchevêtrées, et cela d'au-

tant plus que les cellules de soutien se réunissent et forment des bouquets entre les photorécepteurs.

Ainsi, au-dessous de la limitante externe, la membrane plasmatique des cellules interstitielles est-elle souvent accolée à celle des cellules visuelles. L'espace qui les sépare n'est pas particulièrement étroit et la densité des membranes est comparable. La seule différenciation notable chez le Protée est représentée par les desmosomes qui unissent les cellules de Müller entre elles et aux cellules visuelles. Ces desmosomes marquent le niveau de la limitante externe pour laquelle Lasansky (1965) propose le nom de « junctional layer ». En microscopie photonique cette limitante externe, alcianophile, est peu visible chez les larves, davantage chez le Protée adulte. Elle est souvent difficile à voir lorsque les cellules sont faiblement alignées. Cet alignement, indispensable chez les autres animaux pour assurer la vision nette des formes, semble superflu chez le Protée.

Dans cette zone, on aperçoit de nombreuses vésicules et des ribosomes libres ainsi que des granules de glycogène. Les mitochondries à matrice très claire, aux crêtes trabéculaires denses et peu nombreuses, mesurent moins d'un micron. Entre les noyaux des cellules visuelles, la cellule de Müller s'étrangle. Les mitochondries sont alors disposées longitudinalement.

Le corps cellulaire qui renferme un noyau allongé (jusqu'à 32 µ) prend place le plus souvent au niveau des seconde et troisième couches de neurones bipolaires. Dans le cytoplasme on peut voir des formations à membrane simple de 0,75 µ de diamètre environ. D'autres formations présentent une allure tubuleuse. Elles peuvent prendre place entre les deux strates de cellules visuelles ou bien dans la région synaptique. Souvent on distingue une double membrane comme celle des mitochondries voisines. Ces formations ou gliosomes, lorsqu'elles sont coupées transversalement, montrent une structure granuleuse, mais organisée, où les lumières des tubules prennent la forme de triangles régulièrement espacés sur le fond granuleux et dense ; elles ont été retrouvées dans le cerveau des Amphibiens et dans les cellules épendymales de *Lacerta* (D'Uva, 1970).

Le trajet intrarétinien, sensiblement radial, des cellules de soutien est difficile à suivre. Leurs fins prolongements sont visibles dans le plexus cérébral des jeunes larves. Ils le sont un peu moins chez les animaux âgés. Ces expansions filiformes passent ensuite entre les cellules ganglionnaires pour atteindre la limitante interne. Cette membrane basale, d'abord séparée, s'accole avec l'âge à la capsule du cristallin. La basale rétinienne constituée par les pieds des cellules de Müller, comme la limitante externe, s'individualise avec l'âge.

Dans la rétine humaine, on a signalé la présence de deux autres types de cellules gliales (Missoten, 1964). Nous ne les avons pas observées chez le Protée.

B. — Discussion relative a la fonction des cellules gliales.

En dehors du rôle interstitiel et de soutien de ces cellules, les cytologistes se sont interrogés sur leur signification physiologique. Pour Sjöstrand (1961) : « The Müller's cells show a relationship to the rod fibers similar to that of the Schwann cells to the nerve

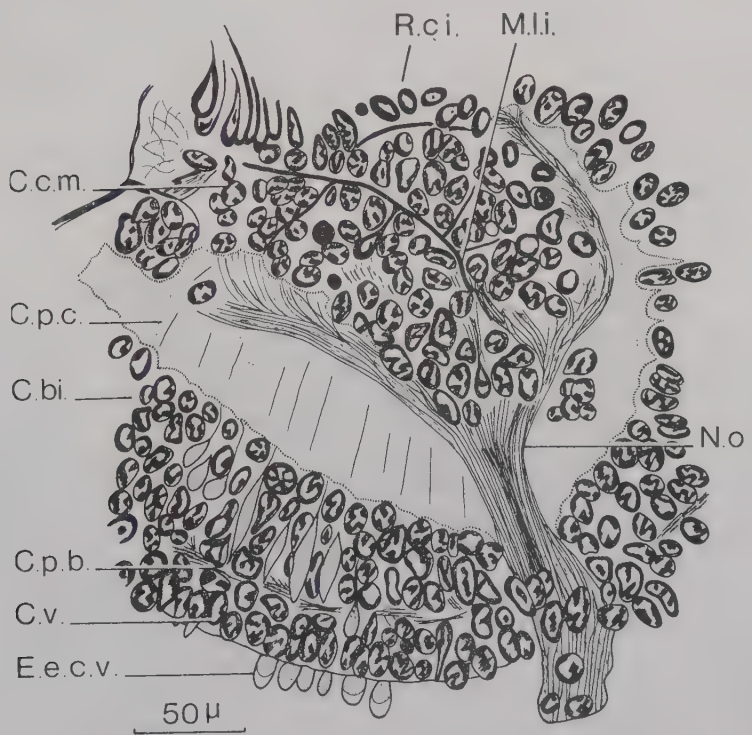


Fig. 28. — Inversion de polarité des fibres du nerf optique.

fibers ». Elles seraient à même de transférer de l'énergie vers les cellules visuelles (Hyden, 1967). Elles joueraient un rôle dans les échanges métaboliques avec les neurones de la rétine (Pomerat, 1967 ; Sculliga et Tangucci, 1968).

La physiologie des cellules de Müller, comme celle des cellules gliales du système nerveux central, paraît liée à la question si controversée de l'espace extracellulaire. Dans un travail de synthèse, Lasansky (1965) pense qu'il existe un seul fait indiscutable : « It is concluded that ions and metabolites are not forced to traverse glial cytoplasm in order to reach the retinal neurons ».

En fait ces questions, encore mal connues chez l'homme et les animaux, ne peuvent être abordées chez le Protée.

VIII. — Vascularisation de la rétine.

Dans la rétine, nous ne distinguons pas d'artère ou de veine importante. Il n'y a pas de vaisseaux, mais seulement de fins capillaires. Dans les diverses couches de la rétine, on rencontre régulièrement des éléments sanguins arrondis et colorés en jaune par l'orangé G. Les érythrocytes semblent se glisser difficilement dans la lumière des capillaires. Ces capillaires limités par de très minces cellules endothéliales comprennent une membrane circum-capillaire aux nombreux feuillets élastiques. La membrane plasmatique est accolée à celle des autres cellules de la rétine.

Il semble que les échanges métaboliques de la rétine soient assurés essentiellement par la choroïde et les capillaires annulaires de la rétine ciliaire.

IX. — Conclusions.

La rétine présente, chez le Protée, un développement incomplet et ralenti. Il n'y a pas de *macula lutea,* ni de *fovea* centrale. On ne relève pas de spécialisation régionale particulière, si ce n'est un nombre plus important d'éléments au niveau de l'axe optique.

Après l'éclosion, dans le temps que l'œil atteint son développement maximal, la rétine ne parvient pas au stade de différenciation qui est celui de la rétine de l'embryon de Pleurodèle au stade 35 à 37 de Gallien-Durocher, ou de l'embryon humain de 26 mm (Kronfeld, 1962).

Cependant, les couches habituelles de la rétine peuvent être retrouvées et les structures synaptiques sont bâties suivant le schéma classique.

Chapitre X.

LE TRACTUS OPTIQUE.

I. — Historique des recherches sur le nerf optique.

De 1795 à 1800, un naturaliste de Carniole, le baron Zoïs fait parvenir trois exemplaires de Protée conservés dans l'esprit de vin, à Schreibers, directeur du Muséum Impérial de Vienne. Après les avoir disséqués, Schreibers publie, en 1801, la plus ancienne description anatomique connue de cet « Amphibien douteux de Germanie ». Le premier, il mentionne l'existence d'yeux, que Laurenti en 1768 et Scopoli en 1772 avaient déclarés absents dans leurs descriptions du Protée. Schreibers remarque également qu'en détachant l'œil de la peau, un filament très délié y reste appendu ; il suggère que peut-être il représente le nerf optique.

Dans leur monographie dédiée au vice-roi de Lombardie-Vénétie, Configliachi et Rusconi (1819), qui étaient en relation épistolaire avec Schreibers, évoquent l'existence possible d'un nerf optique, mais ne la confirment pas : « Noi non vi abbiamo veduti, né muscoli, né tampoco il nervo ottico : ben e vero che in sollevando dolcemente gli emisferi del cervello, ci e sembrato di vedere un sottilissimo nervo, simile ad un filo di ragnatello, gire alla volta del forellino per il quale sorte dal cranio l'*arteria oftalmica* ; ma se questo filo fosse il nervo ottico, noi non sapremmo affermarlo con sicurezza ».

A ce propos, ne peut-on être surpris que les auteurs précédents ne mentionnent pas les muscles oculaires, cependant plus épais que le nerf optique ?

En 1840 Delle Chiaie étudie trois animaux provenant du lot envoyé par Schreibers à Messieurs de Blainville, Cuvier et Duméril. Delle Chiaie ne confirme pas l'existence d'un nerf optique : « Ni una positiva traccia vi ho scorto di nervo ottico ». Pourtant il fait figurer un rameau nerveux joignant le bulbe oculaire à la V[e] paire de nerfs crâniens ! Nous verrons plus loin qu'il s'agit bien du nerf optique, qu'il n'avait pas su identifier, tandis que le trajet intraorbitaire qu'il figure provient d'une confusion.

A la suite de ces travaux, et pendant de nombreuses années, les traités de physiologie reprennent l'idée de l'absence des nerfs optiques. Ce n'est qu'en 1874 que Bugnon reconnaît à nouveau leur existence : « On les voit à la loupe comme deux filets extrêmement grêles qui naissent par un renflement conique de la surface inférieure du cerveau, à l'endroit où les pédoncules pénètrent dans les hémisphères. Ils se dirigent en dehors presque transversalement, traversent la paroi du crâne avec l'artère ophtalmique et cheminent avec le vaisseau le long de la première branche du jumeau ».

Le développement des techniques histologiques permet à Hess (1889), Kohl (1891) et Schlampp (1892) de suivre le trajet intraoculaire du nerf optique du Protée. Quelques années après, Edinger (1908), puis Hirsch-Tabor (1908) ayant recours à des techniques plus élaborées, nient l'existence d'une liaison continue entre l'œil et le cerveau. Pour Hirsch-Tabor, le tractus optique fait défaut dans le cerveau moyen ; il n'y a pas de chiasma des nerfs optiques ; le nerf optique est présent seulement dans le bulbe oculaire et son trajet extérieur est très court ; ce nerf n'atteint pas le cerveau. Malheureusement, comme le note Hawes (1946), ce travail n'est fondé que sur l'examen de coupes provenant d'un seul spécimen.

Ainsi l'existence du nerf optique est-elle remise en question, une fois de plus. Il est singulier qu'en 1912 Kammerer n'en fasse pas mention autrement qu'à l'occasion de la régénération extraordinaire qu'il obtient expérimentalement.

Le problème suscite la curiosité de Benedetti (1921) qui paraît avoir réellement vu la continuité du nerf optique entre le globe oculaire et la base du diencéphale. Pour lui, cependant, le nerf optique est en étroite relation avec le trijumeau.

Plus récemment, et ignorant le travail de Benedetti, Kreht (1931) admet que le système optique du thalamus est absent, mais il ne fait pas mention du nerf optique, et Hawes suppose, d'après les figures de Kreht que l'auteur en ignore l'existence. Aussi Benedetti, en 1933, dans un remarquable mémoire consacré au cerveau du Protée reprend-il sa première description. Ignorant le travail de Benedetti, Hawes (1946) confirme l'existence du nerf optique.

On peut être surpris des constantes contradictions qui apparaissent dans ces études successives. On peut en attribuer la responsabilité aux deux caractères qui donnent au nerf optique du Protée son originalité, c'est-à-dire sa ténuité et sa longueur inhabituelle.

Ces controverses anatomiques sont d'autant plus curieuses que l'on savait, depuis les expériences de Dubois (1890, 1892), que le Protée est sensible à la lumière et que l'œil intervient dans cette perception.

Pour fixer le rôle joué par l'organe visuel, il est essentiel de connaître d'abord la structure du tractus visuel. C'est pour répondre à cette exigence que nous décrirons la structure du nerf visuel, puis celle des centres nerveux optiques du Protée.

II. — Le nerf optique.

A. — Introduction.

Un triton tel que le Pleurodèle (Signoret, 1959) possède un nerf optique court et très reconnaissable. Chez la larve, comme chez l'adulte, le nerf optique de fort diamètre est bien visible. Issu de la couche des cellules ganglionnaires de la rétine, il sort de la région postéro-ventrale de l'œil et se dirige franchement vers le cerveau. Puis il se coude légèrement vers l'arrière du corps, avant de franchir la paroi du neurocrâne par le *foramen opticum*, en passant au-dessus de la *trabecula cranii* cartilagineuse qui s'ossifie par la suite, et sous le cartilage orbitosphénoïde (ou cartilage orbitaire). Il s'infléchit alors caudalement, longe le plancher du crâne, et rejoint la base du diencéphale.

B. — Trajet intraoculaire du nerf optique chez le Protée jeune et adulte.

Les fibres du nerf optique, issues de la couche des cellules multipolaires de la rétine, constituent une couche ténue qui se confond avec la membrane limitante interne de la rétine. La couche des cellules multipolaires présente encore chez l'adulte des figures de mitose. Cette couche est repliée sur elle-même à la suite de la dégénérescence du cristallin. Ces replis n'existent pas chez la larve et sont moins développés chez le jeune. Chaque cellule multipolaire semble fournir un cylindraxe qui court au niveau de la membrane limitante interne.

Les fibres convergent en un faisceau situé à proximité de la face postérieure du cristallin, qu'il soit jeune ou plus ou moins dégénéré. On ne peut ici parler de papille, mais seulement de tractus intraoculaire. Ce tractus est assez long par rapport à la taille de l'œil puisque sa longueur est égale aux 3/5 environ du diamètre antéro-postérieur de l'œil.

Les fibres se réunissent en un tractus qui mesure 5 à 6 µ chez les larves et 7 à 8 µ chez les jeunes. Il peut atteindre 35 µ chez l'adulte. Le trajet intraoculaire s'effectue en direction postéro-ventrale par rapport au corps. Le tractus, bien individualisé, traverse les diverses couches de la rétine : couche plexiforme interne, couche des cellules bipolaires, couche plexiforme externe et enfin la couche des cellules visuelles.

Le tractus est plus apparent chez l'adulte que chez la larve. Chez les larves les cylindraxes et les cellules ganglionnaires ont un aspect rappelant celui qu'on observe chez un animal au stade embryonnaire. Ce fait, joint au petit nombre des cellules, rend compte de la réduction considérable du nombre de fibres. Les fibres sont plus nombreuses chez l'adulte : leur nombre n'est toutefois jamais comparable à celui d'un nerf optique normal.

Entre la couche des cellules multipolaires et la choroïde, le nerf est formé de fibres très grêles. Chez la larve elles sont logées dans un pédicule constitué de volumineuses cellules névrogliques (10 à 18 μ de diamètre). Chez l'adulte ces cellules sont moins nombreuses. Ces divers éléments sont enveloppés dans une membrane fine et peu visible, que l'hématoxyline ferrique met mieux en évidence que les colorants usuels.

Le nerf optique sort de l'œil en direction interne et légèrement postéro-ventrale, tout en conservant globalement sa direction primitive. Au point d'émergence, le faisceau de fibres nerveuses subit un étranglement qui le réduit à un diamètre de 20 μ environ chez l'adulte, moins encore chez le jeune. L'épithélium pigmenté s'interrompt. La lame de Bruch s'arrête au niveau de l'émergence du nerf optique, qu'elle délimite nettement. Elle se recourbe et s'amincit, enveloppant le nerf sur un court trajet du côté orbitaire ; puis elle se confond avec les gaines. La choroïde est mal délimitée au niveau de l'émergence du nerf. Les capillaires de la choroïde prolongent un vaisseau ophtalmique. On n'observe pas de vaisseau central visible dans l'axe du nerf.

Il est généralement admis que les gaines du nerf optique sont essentiellement des prolongements de la pie-mère et de la dure-mère qui rejoignent respectivement la lame de Bruch et la sclérotique. Chez le Protée, la partie externe de la sclérotique se poursuit autour du nerf qu'elle enveloppe. En cet endroit elle n'est pas suffisamment fibreuse pour être assimilée à la lame criblée.

A la sortie de l'œil, le nerf, qui se renfle à cet endroit, est entouré par un manchon de cellules névrogliques.

Parmi les variations individuelles, nous signalerons l'inversion de polarité des cellules multipolaires (figure n° 28) que présentent quelques animaux. Normalement les fibres issues des cellules ganglionnaires passent sous la limitante interne de la rétine, mais ici un nombre important de fibres occupe la bande supérieure du plexus cérébral, avant de converger vers la papille, qui se trouve alors reportée au niveau du plexus cérébral. Ce phénomène de désorganisation ne se rencontre que chez des animaux adultes dont la rétine semble repliée sur elle-même et où la place occupée primitivement par le cristallin est remplie par des cellules issues des zones iriennes.

En résumé, le tractus intraoculaire, en raison de sa longueur et de sa direction très ventrale, rappelle la disposition que l'on observe dans les premiers stades du développement.

La voie d'émergence du nerf optique est normale contrairement aux conditions que l'on observe chez certains Vertébrés cavernicoles aveugles. Chez ces derniers, l'absence de cette voie d'émergence conduit les cylindraxes des cellules ganglionnaires à s'allonger au hasard, sans parvenir à se réunir en un tractus nerveux.

Chez le Protée, le nerf sort du globe oculaire sous la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique qui pénètre dans la choroïde. Cette disposition est différente de celle que l'on observe chez d'autres Ver-

tébrés cavernicoles, par exemple chez *Typhlomolge rathbuni* où les vaisseaux sanguins, plus régressés, ne pénètrent pas dans l'œil conjointement avec le nerf (Eigenmann, 1909).

C. — Histologie comparée des nerfs de l'orbite et du nerf optique, a la sortie du globe oculaire.

Le nerf ophtalmique superficiel (VII s.o.) ou la branche maxillaire du trijumeau (V_2) apparaissent, déjà par leur grande taille, très différents du nerf optique.

Les nerfs de l'orbite sont constitués de fibres qui sont autant d'axones entourés d'une gaine de myéline. Autour des axones, le neurilemme renferme des noyaux disposés de façon excentrée ; cette disposition démontre que ces cellules font partie de la gaine de Schwann. Nous reconnaissons aussi dans les nerfs de l'orbite la présence des noyaux de l'endonèvre, constitué de cellules conjonctives entourant les fibres. L'endonèvre et le périnèvre correspondent à l'emballage de collagène. Chez le Protée, les nerfs ne sont pas nettement divisés en faisceaux, du moins à une certaine distance de l'encéphale ; aussi le périnèvre se confond-il avec l'épinèvre élastique et conjonctif qui devient parfois fibreux.

Au contraire, les fibres du nerf optique au niveau de la rétine apparaissent dépourvues de gaine de myéline et semblent le rester dans la première partie de leur trajet extraoculaire. Généralement, les fibres acquièrent une gaine de myéline après le passage de la lame criblée (Chévremont, 1966 ; Dubreuil et Baudrimont, 1959). Cependant nous ne pouvons distinguer de fibre myélinisée chez le Protée.

L'observation ultrastructurale ne révèle d'ailleurs qu'un très petit nombre de fibres myélinisées par rapport aux fibres amyéliniques. La gaine de myéline n'est jamais très épaisse, même chez des animaux âgés. On peut supposer que la myélinisation des fibres du nerf optique (nues chez la larve) est extrêmement lente. Nous ne pouvons retrouver, dans le nerf optique, les noyaux caractérisant la gaine de Schwann.

Les plus forts grossissements de la microscopie optique permettent de distinguer deux sortes de fibres dans le nerf optique. Au milieu de fibres très grêles, il en existe d'autres moins nombreuses et plus grosses. Nous les retrouvons en microscopie électronique. Le nerf optique est entouré de nombreuses cellules gliales à chromatine dense.

En sections transversales et longitudinales, l'aspect du nerf optique montre que malgré ses faibles dimensions il est individualisé et très différent des nerfs crâniens.

D. — Trajet extracrânien du nerf optique.

Le trajet du nerf optique dans l'orbite n'est pas rigoureusement fixe. On constate, entre le jeune et l'adulte, de légères différences.

Le schéma général est celui que montrent les reconstructions graphiques (figure n° 29).

Le nerf optique est issu de la face interne et postéro-ventrale de l'œil. Il pénètre dans l'orbite sous l'un des muscles extrinsèques de l'œil, *le musculus rectus superior,* qu'il contourne par le bas. Il est situé sous la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique et en avant du *musculus rectus posterior.*

Son diamètre varie chez la larve, de 8 à 12 μ la gaine non comprise et de 20 à 37 μ avec la gaine. Chez l'adulte, son diamètre varie de 12 à 42 μ sans la gaine et de 30 à 60 μ avec la gaine. Le nerf optique conserve toujours un faible diamètre malgré des variations considérables entre individus. Le seul fait important à retenir est l'accroissement, extrêmement lent, du diamètre du nerf en fonction de l'âge.

Entre la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique et les muscles extrinsèques de l'œil, le nerf se dirige caudalement en descendant légèrement dans l'orbite vers la trabécule crânienne. Il passe sous le muscle élévateur interne antérieur de la mâchoire. Il quitte ensuite la branche choroïdienne de l'artère ophtalmique pour suivre l'artère ophtalmique elle-même. Après l'insertion du tronc commun des muscles oculaires (lorsqu'ils existent) le nerf suit, accolé à l'artère (sur plusieurs centaines de μ), une direction rostro-caudale. Il passe latéralement sous la branche ventrale terminale du nerf ophtalmique profond (V_1 b) puis sous le nerf ophtalmique lui-même (V_1).

Au-dessus du ptérygoïde ossifié, le nerf et l'artère ophtalmique semblent parfois pénétrer dans le nerf ophtalmique profond. Ceci explique que Benedetti (1921, 1933) ait vu le nerf optique pénétrer dans le nerf V_1 : « Il nervo ottico a un certo punto, penetra nel trigemino et corre per un tratto nel suo interno, incluso precisamente nel ramo oftalmico ». En fait on constate qu'en ce point artère, nerf optique et branche ophtalmique profonde du trijumeau sont réunis par du tissu conjonctif mais sans qu'il y ait fusion. Chez la jeune larve, le nerf optique et l'artère ophtalmique sont moins proches du nerf V_1 que chez l'adulte.

Nerf et artère s'aplatissent sous le nerf V_1. Ils remontent pour passer progressivement au-dessus de la trabécule et sous le bourrelet de l'aile orbitaire du pariétal. Ce bourrelet s'efface à l'approche du foramen optique. Puis, le nerf optique passe du côté interne de l'artère ophtalmique. Au niveau du muscle élévateur interne médian de la mâchoire, nerf et artère redescendent et s'insinuent entre la trabécule et la paroi osseuse du crâne qui constitue chez la larve une sorte de canal oblique dirigé vers l'arrière. Chez l'adulte ce canal ou foramen optique entièrement ossifié est creusé dans l'aile orbitaire du pariétal. A ce niveau, un ralentissement important de l'ossification permet à la trabécule de s'ossifier seulement en surface.

E. — Foramen opticum.

Chez la jeune larve la paroi du crâne n'est pas encore ossifiée. Constituée de plusieurs couches fibreuses, elle s'amincit au passage du nerf optique, puis s'épaissit à nouveau.

Chez les larves plus âgées et les jeunes, la paroi osseuse de l'aile orbitaire du pariétal acquiert une structure fibreuse à la base, en avant du *processus ascendens* du carré. Puis l'ossification remonte de plus en plus, en délimitant une fenêtre semi-circulaire, fermée par une membrane constituée de plusieurs couches de tissu fibreux : c'est le *foramen opticum*. Le nerf optique, légèrement aplati, n'est bientôt plus séparé de la cavité crânienne que par une mince membrane. Du côté externe, à partir du tissu fibreux conjonctif se forme une autre membrane, et la cavité crânienne n'est plus en communication directe avec l'extérieur. Après le passage du nerf et de l'artère, la paroi fibreuse disparaît laissant place à des formations osseuses qui s'accroissent en direction du *parasphénoïde* et ferment la fenêtre du foramen optique.

Par contre, chez l'animal adulte, le foramen est entièrement ossifié. La paroi de l'aile orbitaire du pariétal se creuse au-dessous du procès orbitaire. Du côté interne de la trabécule, cette même paroi forme une lame osseuse (figure b, planche X). Cette lame d'abord fibreuse, puis ossifiée, remonte progressivement pour fermer extérieurement l'orifice du canal. Le nerf optique, l'artère et une veine qui se trouvent à l'intérieur sont ainsi séparés du nerf V_1. Ainsi, le canal osseux du foramen optique s'ouvre-t-il à l'intérieur du crâne. Le nerf optique et l'artère ophtalmique se retrouvent dans l'espace arachnoïdien, entre dure-mère et pie-mère.

Au niveau du foramen optique, le diamètre du nerf est très faible. Il mesure de 9 à 15 μ chez la larve, 12 à 16 μ chez le jeune et 10 à 30 μ chez l'adulte.

La section du nerf qui est très variable atteint 30 μ dans sa plus grande dimension. Le nerf est entouré par une gaine de tissu conjonctif aux noyaux aplatis. A l'intérieur du nerf, on observe un certain nombre de fibres amyéliniques et quelques rares noyaux de cellules névrogliques.

F. — Trajet intracrânien du nerf optique.

Après avoir quitté le foramen optique, le nerf optique et l'artère ophtalmique se retrouvent dans la cavité crânienne (figure n° 18). Chez la larve le nerf optique, plus court, s'écarte de la paroi du crâne et de l'artère. Chez l'adulte, nerf optique et artère ophtalmique se dirigent vers le bas, entre la paroi du crâne et le cerveau. Avant d'atteindre le plancher du crâne, le nerf se coude vers la base du diencéphale. Cette inflexion se produit à un niveau plus postérieur chez l'adulte que chez la larve.

Le nerf optique aborde la base du diencéphale en avant de l'hypothalamus et juste au niveau de la zone postérieure du récessus préoptique.

Le trajet intracrânien du nerf optique est droit et très court chez la jeune larve (figure c, planche X). A sa jonction avec le cerveau, le nerf est constitué par un pédicule dont la lumière centrale plus ou moins nette est occupée par des fibres nerveuses. Le pédicule est entouré par les noyaux des cellules névrogliques. Le pédicule augmente de taille et croît de 14 × 25 μ à 14 × 40 μ environ chez la larve plus âgée.

Chez l'adulte, le nerf est souvent plein lorsqu'il arrive au niveau du *nucleus preopticus*. Il est entouré par une gaine de cellules névrogliques. Il renferme un grand nombre de fibres amyéliniques ; certaines, comme nous l'avons déjà dit, présentent un diamètre plus important. Le trajet du nerf étant plus long chez l'adulte que chez le jeune, le nerf optique suit la base du diencéphale vers sa région postérieure à l'extérieur de la pie-mère, avant de pénétrer dans le cerveau. Il mesure en cette région de 8 à 20 μ de diamètre environ.

On sait que le lumen embryonnaire est conservé dans le nerf optique de quelques larves d'Urodèles et même dans celui d'adultes tels que celui du *Necturus*, chez lequel la lumière communique avec le III[e] ventricule (Palmer, 1912 ; Herrick, 1917).

Chez le Protée adulte, Benedetti (1933) a observé que le nerf est creux au voisinage du cerveau ; cependant Hawes (1946) soutient qu'il est plein sur toute sa longueur. Ces deux auteurs semblent avoir raison et tort à la fois car si chez la jeune larve le lumen est bien dessiné, il l'est moins chez l'adulte. Même lorsque le pédoncule est plein, la gaine névroglique forme une sorte de tube plus ou moins visible suivant les individus (figure e, planche X). Comme ce tube prend place dans certains cas en face d'un diverticule du III[e] ventricule, la continuité est certaine. Ce souvenir d'un lumen embryonnaire est l'indice d'un développement incomplet et ralenti des régions nerveuses de l'œil.

G. — Ultrastructure du nerf optique et comparaison avec l'ultrastructure du nerf ophtalmique superficiel.

Nous avons choisi comme objet d'étude la partie préchiasmatique du nerf optique du Protée, car c'est dans cette région que, sur le plan histologique, la structure du nerf optique prête le plus à discussion. Rappelons que pendant longtemps l'existence du trajet intracrânien du nerf optique resta ignorée.

L'étude du nerf ophtalmique superficiel a été insérée dans ce paragraphe, afin de pouvoir mieux comparer le nerf optique très grêle du Protée avec un nerf normal et de grosse section.

1. *Méthodes.*

La dissection de la région crânienne du Protée est rapidement conduite, l'animal étant entouré et refroidi par de la glace. Nous avons prélevé le

nerf optique intracrânien lors de son entrée dans le pédicule du *chiasma* des nerfs optiques, au niveau du *nucleus preopticus*. Nous avons prélevé aussi une portion du nerf ophtalmique superficiel.

Les nerfs ont été fixés pendant une heure à la température ordinaire, dans une solution de tétroxyde d'osmium à 2 %. Le pH était de 7,8. Le tampon acétate de véronal contenait 45 mg de sucrose par millilitre et 0,002 M de chlorure de calcium. Les tissus furent enrobés dans l'Epon et coupés avec des couteaux de verre.

2. *Ultrastructure du nerf ophtalmique superficiel.*

Nous décomposerons l'étude du nerf ophtalmique superficiel et du nerf optique en décrivant successivement leurs principaux composants.

La fixation osmiée permet d'établir des comparaisons avec des travaux qui ont été consacrés au tractus optique, en particulier à celui de *Triturus cristatus*, de *Rana temporaria* et de *Rana pipiens* ainsi qu'au nerf optique du rat.

Le nerf ophtalmique superficiel (*ramus ophtalmicus superficialis facialis* : VII s.o.) se détache du ganglion de Gasser et sort du *foramen prooticum* au-dessus du *ramus maxillaris trigeminus* V_2. Il suit la bordure dorsale de l'orbite en direction rostrale (figure n° 16).

a. Fibres nerveuses myélinisées.

A la différence du nerf optique, les neurites myélinisés sont nombreux et entourés par une gaine de Schwann.

Le calibre de ces fibres varie de 1 à 6 µ de diamètre y compris la gaine de myéline ; le plus souvent le diamètre est égal à 4 µ. L'axoplasme renferme des neurofilaments en nombre plus grand que n'en renferment les fibres myélinisées du nerf optique. Ces neurofilaments montrent une orientation prédominante parallèle à l'axe de la fibre. L'axoplasme renferme aussi des vésicules et de minuscules mitochondries. L'axoplasme est séparé de la gaine de myéline par une membrane plasmique ou axolemme.

La gaine de myéline possède une épaisseur moyenne de 0,5 µ ; séparée de la gaine de Schwann par une double membrane elle comporte des incisures de Schmidt-Lantermann très obliques et irrégulières. Contrairement à ce qui se produit au niveau des étranglements de Ranvier (Metuzals, 1965), chez le Protée, les deux extrémités des gaines de myéline se recouvrent et les lamelles qui les composent s'individualisent, se recourbent et passent d'une extrémité à l'autre de l'incisure.

Le cytoplasme de la gaine de Schwann renferme des gliofilaments entrecroisés, des vésicules claires, des mitochondries et des inclusions au contenu assez dense. Le cytoplasme des cellules de soutien contient parfois d'énormes noyaux aplatis, renfermant un ou deux nucléoles rubanés inclus dans un nucléoplasme dense et homogène.

L'espace compris entre les gaines de Schwann qui entourent les axones est rempli par des cellules conjonctives dont le cytoplasme renferme de nombreuses fibres de collagène.

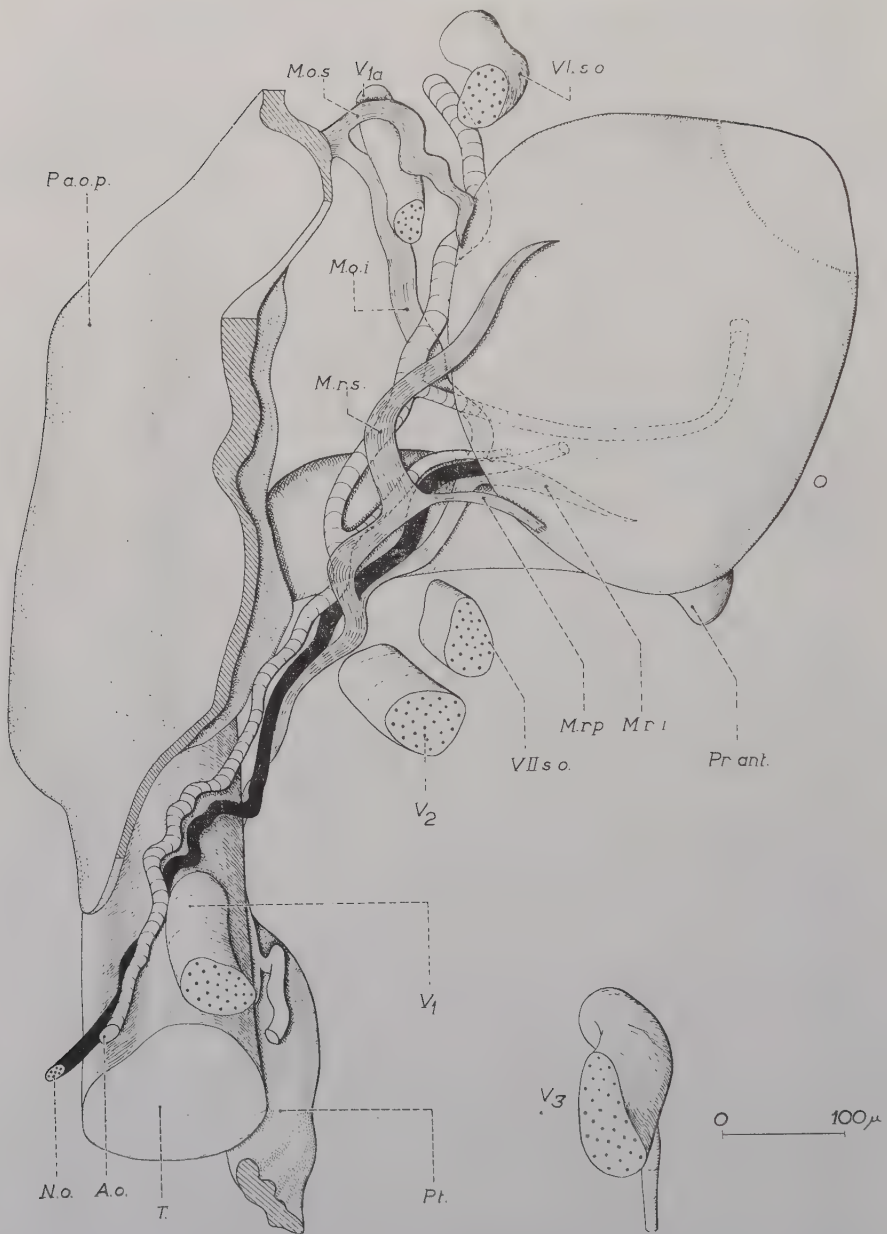


FIG. 29. — Reconstruction graphique du trajet du nerf optique et de l'artère ophtalmique, ainsi que des muscles extrinsèques de l'œil chez la larve de deux mois de *Proteus anguinus*.

Vue de l'arrière et du haut sous un angle de 45°. Le système veineux et le trajet de nombreux nerfs ne sont pas représentés.

Liste des abréviations p. 503.

b. Fibres nerveuses amyéliniques.

Le calibre de ces fibres est de 0,8 µ en moyenne. Dans leur axoplasme, elles renferment des neurofilaments, des vésicules claires et des mitochondries allongées.

La membrane du neurite est plus dense que celle de la gaine de Schwann qui l'entoure. Le cytoplasme de la cellule de Schwann renferme, comme celui des cellules qui entourent les fibres myélinisées, des gliofilaments entrelacés en un feutrage serré.

Dans le nerf ophtalmique superficiel du Protée, les neurites amyéliniques sont nettement moins nombreux que les neurites myélinisés. Par contre, dans le nerf optique, ce rapport est inversé. De même, à la différence du nerf optique, les fibres sont entourées par une gaine de Schwann.

c. Cellules gliales.

Nous avons dit que les axones du nerf sont séparés par des cellules gliales. Les cellules de Schwann et les cellules conjonctives sont pourvues de collagène. Parmi ces cellules satellites, on remarque des cellules qui sont caractérisées par la densité de leur cytoplasme par rapport aux structures environnantes. Ce cytoplasme est bourré de très fines granulations et de grains ribosomiques plus grands (150 Å), surtout au niveau des vésicules ergastoplasmiques. Elles appartiennent à l'oligodendroglie.

Dans le cytoplasme de ces cellules on remarque aussi plusieurs types d'inclusions.

Celles qui sont le plus visibles, apparaissent très denses en microscopie électronique et sont de forme irrégulière ; elles mesurent jusqu'à 2 µ. Ces inclusions presque noires, entourées par une membrane simple, seraient caractéristiques des cellules de l'oligodendroglie (Blackstad, 1967). On observe dans ces « corps denses » des inclusions claires que Blackstad a observées également chez le rat et qu'il nomme « crystal-like inclusions ». A l'intérieur de ces inclusions claires on reconnaît l'existence d'une double membrane. Le fond des corps denses est formé par une accumulation de grains, il est moucheté de ponctuations opaques. Certaines régions apparaissent filamenteuses. Un certain nombre d'auteurs, dont Missoten (1964) et Andres (1965), les assimilent à des lysosomes.

D'autres inclusions sub-sphériques mesurent 1 µ environ ; elles sont dépourvues de membrane et ressemblent à des lipides osmiophiles ; elles renferment une vacuole claire en leur centre. Fahrenbach (1969) nomme « gouttelette de lipide » des inclusions semblables.

Le cytoplasme renferme enfin des inclusions possédant la même taille, mais entourées par une membrane simple. Elles sont remplies de grains répartis de façon homogène, ce qui les rend plus sombres que le cytoplasme environnant. Ces inclusions renferment occasionnellement des « figures de myéline ».

3. *Ultrastructure du nerf optique.*

a. Fibres nerveuses myélinisées.

Les neurites myélinisés du nerf optique sont nettement moins nombreux, moins bourrés de neurofilaments que les neurites du nerf ophtalmique superficiel. Ils sont aussi moins gros et ne possèdent pas de gaine de Schwann. Ils sont seulement séparés les uns des autres par les procès d'éléments gliaux très clairs du type astrocyte.

Le calibre des fibres myélinisées, qui atteint 1,3 µ, est plus élevé que celui des fibres amyéliniques.

Comme pour les fibres rétiniennes afférentes du triton, l'axoplasme est faiblement opaque. Il renferme des neurofilaments de 80 à 100 Å ; Minelli et Quaglia (1968) les appellent neurotubules dans leur étude sur le triton où ils mesurent 90 Å de diamètre. L'axoplasme présente aussi de rares mitochondries et quelques vésicules.

L'axone est séparé de sa gaine de myéline par l'axolemme. La gaine de myéline est composée de dix à vingt lamelles dont l'épaisseur totale est d'environ 1500 à 2600 Å ; cette gaine est donc moins épaisse que celle des axones des nerfs crâniens. Comme à l'accoutumée, les feuillets sombres, épais de 30 à 33 Å, sont séparés des suivants par un espace de 70 à 80 Å.

En résumé, on n'observe pas de différence sensible dans l'ultrastructure des fibres rétiniennes myélinisées du tractus optique du Protée et du Triton. Le nombre de ces fibres est seulement réduit chez le Protée.

b. Fibres nerveuses amyéliniques.

Le nerf optique du Protée est essentiellement constitué de fibres amyéliniques de petit calibre (figure b, planche IX). Au cours de leur trajet dans le nerf, ces fibres sont sensiblement parallèles les unes aux autres, et aussi parallèles aux fibres myélinisées.

La plus ou moins grande richesse en neurotubules ou en neurofilaments est utilisée chez le triton pour distinguer les fibres. Ce critère n'est pas utilisable chez le Protée où on observe des neurotubules et des neurofilaments, aussi bien dans les neurites que dans les dendrites. Parfois une même fibre peut présenter à la fois ces deux types d'organites. Il en est de même pour le rat, chez lequel l'axoplasme renferme des neurotubules et des neurofilaments (Andres, 1965 ; Blackstad, 1967).

Les électromicrographies montrent chez le Protée deux types de fibres amyéliniques.

1) Les unes ont une taille moyenne comprise entre 0,5 et 1 µ. Ces fibres prennent place au milieu de fibres plus petites dont la direction est voisine. Mais elles peuvent parfois les recouper.

L'axoplasme présente de nombreux neurofilaments, quelques neurotubules, quelques vésicules à contenu gris, et parfois une mitochondrie à matrice sombre. On peut aussi apercevoir de minuscules vésicules (500 Å) disposées en chaînette.

Les neurofilaments s'orientent suivant une direction prédominante parallèle à l'axe de la fibre.

2) Le deuxième type correspond à des fibres plus petites dont le calibre varie entre 0,10 et 0,60 µ. Leur diamètre moyen est de 0,25 µ. Ces fibres sont généralement groupées en faisceaux et possèdent des neurotubules de 250 Å de diamètre. Elles renferment aussi quelques neurofilaments, de minuscules vésicules et parfois des mitochondries très allongées. Minelli et Quaglia ont observé ce type de fibre dans le plan rétinien du tectum mésencéphalique de *Triturus cristatus*.

Les neurites sont entourés par une membrane et séparés par un espace intercellulaire, ou encore par les procès de cellules gliales. Ce sont des éléments clairs, sans doute des procès d'astrocytes. Parmi eux, quelques procès d'oligodendrocytes sont reconnaissables à leur cytoplasme plus chargé.

Parmi ces neurites, les fibres à neurofilaments sont centripètes car elles sont issues des cellules multipolaires de la rétine. Au niveau du *nucleus preopticus*, les axones renfermant des neurotubules peuvent se terminer dans des boutons pré-synaptiques classiques. Ces fibres afférentes du tractus optique accessoire antérieur sont en majorité amyéliniques.

Dans l'impossibilité où nous nous trouvons de les caractériser avec certitude, on peut penser que les autres fibres du nerf optique sont efférentes.

c. Eléments gliaux.

Les prolongements clairs qui emballent les fibres nerveuses, sont le plus souvent des expansions d'astrocytes. Vésicules, mitochondries, glio-filaments et grains de glycogène y sont rares.

Les zones latérales du pédicule du nerf optique montrent des cellules gliales disposées côte à côte. Leur noyau est assez dense et le cytoplasme relativement clair et régulier. Le cytoplasme contient quelques vésicules et de l'ergastoplasme.

Les prolongements de l'oligodendroglie sont peu nombreux mais reconnaissables. Leur noyau est peu opaque et hétérogène ; le cytoplasme est chargé d'inclusions diverses, vésicules, granules, mitochondries, vacuoles et gliofilaments.

H. — Anatomie comparée du nerf optique.

Le nerf optique du Protée, comme celui de quelques autres Amphibiens aveugles *Typhlomolge rathbuni* ou *Typhlotriton spelaeus* (Stone, 1964), ne présente pas des régressions aussi profondes que celles qui affectent les nerfs optiques des Poissons cavernicoles.

Chez une espèce de Poisson cavernicole de l'Amérique du Nord, *Amblyopsis spelaea*, le nerf qui est complet chez le jeune, se segmente ; il ne peut être retrouvé chez l'adulte (Eigenmann, 1909) ou se présente seulement sous forme de tractus efférent (Charlton, 1933).

Eigenmann apporte également des renseignements sur le nerf optique de quelques autres Poissons cavernicoles. Les nerfs optiques de *Stygicola dentatus* et de *Lucifuga subterraneus* passent par un stade de développement normal, puis s'amincissent avant de disparaître. Chez *Typhlichthys subterraneus* le nerf est réduit. Chez *Troglichthys rosae* les extrémités du nerf sont seules visibles. Chez *Typhlobagrus kronei* le nerf semble disparaître totalement. Il en serait de même chez *Pareiodon microps* (Reichel, 1927). Chez *Anoptichthys jordani* le nerf se développe incomplètement, puis disparaît précocement (Kuhn et Kahling, 1954). On a observé également des réductions chez *Typhlogarra widdowsoni* (Peters et Peters, 1965) et *Caecobarbus geertsi* (Thinés, 1969).

L'énumération précédente est certainement incomplète, car on observe une réduction du tractus optique chez bien d'autres Poissons souterrains et abyssaux. Ce phénomène est signalé également dans d'autres groupes. Citons par exemple les Gymnophiones : *Siphonops annulatus* (Kohl, 1895), des Lacertiliens apodes : *Rhineura floridana* (Eigenmann, 1909), ou même des Mammifères comme *Notoryctes typhlops* (Franz, 1934) ou encore des Dauphins : *Platanista gangetica* (Herald et *al.*, 1969). Comme le notait Reichel (1927), dans son étude anatomique de *Phreatobius cisternarum* : « l'atrophie » du nerf optique se rencontre chez les espèces dont l'œil subit une « dégénérescence » poussée.

Soulignons le parallèlisme qui existe entre le ralentissement du développement et l'étirement du nerf optique chez le Protée et chez *Phreatobius cisternarum*, Silure aveugle du Brésil. Chez *Phreatobius*, le nerf optique est très réduit chez l'adulte. Reichel en donne l'explication suivante : « Le nerf est donc très long et très mince. Nous nous imaginons que lorsqu'un retard de développement se produit déjà chez l'embryon, le nerf ne s'allonge plus autant que l'exigerait l'écartement croissant de l'œil. Il est fort possible que chez *Phreatobius*, par exemple, l'œil cesse (ou peu s'en faut) de se développer à un moment où bien que, touchant la peau, il n'est pas encore très éloigné du thalamencéphale. L'animal augmentant de taille, l'œil pris dans le tissu sous-cutané, est peu à peu écarté du cerveau. Son pédoncule doit s'allonger en proportion mais, si la multiplication des cellules est retardée, il finira par se rompre, ou du moins il sera mis dans un état d'étirement qui favorisera sa résorption ».

Cette explication purement mécanique serait propre aux Silures d'après Reichel. Mais une telle hypothèse pourrait au moins en partie s'appliquer aux Protées.

I. — Discussion.

1. Chez la larve et chez l'adulte, nous n'avons observé ni atrophie ni solution de continuité du nerf optique ; celui-ci demeure constamment bien reconnaissable.

2. Cependant le nerf optique s'amincit considérablement au niveau du *foramen opticum*, son diamètre étant parfois inférieur à 10 µ. Palmer constate aussi, chez *Necturus*, que le nerf est plus gros au niveau de l'œil que près du chiasma.

Il convient de tenir compte des variations importantes qui intéressent l'épaisseur de la gaine. Cette gaine est plus épaisse aux extrémités du nerf, au niveau des enveloppes de l'œil et au voisinage des méninges. La gaine n'est représentée, dans la majeure partie du parcours du nerf optique, que par une enveloppe conjonctive très mince provenant de la gaine de la pie-mère, et de même nature que la gaine de Henle enveloppant les extrémités nerveuses. La taille du nerf varie considérablement en fonction du nombre de cellules névrogliques. Pour un même nerf, le nombre de fibres nerveuses varie relativement peu d'une extrémité à l'autre. Palmer (1912) a observé les mêmes conditions chez *Necturus*.

En général, la gaine conjonctive de Henle entoure deux à trois noyaux qui occupent une grande partie du nerf. Ce sont les noyaux des cellules névrogliques, ces cellules étant homologues des oligodendrocytes des faisceaux nerveux centraux. Les axones des cellules ganglionnaires cheminent entre les cellules névrogliques. On remarque parfois les restes d'une gaine plus épaisse, constituée par des cellules fibreuses disposées en demi-cercle autour du nerf ; elles pourraient provenir de la sclérotique.

3. Chez le Protée, comme chez *Necturus*, les fibres du nerf optique appartiennent en majorité au type amyélinique.

On observe un nombre relativement faible de fibres afférentes se dirigeant vers le cerveau ; la réduction du tractus découle du petit nombre de cellules multipolaires renfermées dans la rétine.

De nombreuses hypothèses furent formulées dans le passé, mais seule l'expérience est susceptible d'apporter une réponse définitive à la question posée depuis longtemps : cette voie afférente a-t-elle conservé une certaine potentialité fonctionnelle ? Comme nous le pensons, certaines fibres difficiles à caractériser pourraient être tenues pour efférentes.

4. Hawes admet que le nerf optique poursuit sa croissance chez l'adulte, encore que pour lui le développement de l'œil soit arrêté. Il donne quelques mesures effectuées sur des adultes rangés par ordre de taille croissante.

Pour que de telles mesures soient valables, il conviendrait d'abord de démontrer que l'âge des individus est rigoureusement fonction de la taille. Or, jusqu'ici, aucun zoologiste n'a pu dresser de courbe de développement atteignant l'état adulte. Tous les adultes utilisés proviennent de récoltes et leur âge demeure inconnu. Nous sommes convaincus, d'après la courbe établie chez des jeunes provenant d'une même ponte (Vandel et Durand, 1970) que les possibilités de variation dépassent le centimètre. Ces variations s'accroissent au cours du développement ; ainsi, nous avons constaté dans nos éle-

vages que la longueur de jeunes de six ans varie entre 145 et 195 mm et celle des sub-adultes de 10 ans, entre 160 et 210 mm (soit 5 cm).

Par ailleurs, les chiffres de Hawes montrent qu'un individu de 34,5 cm de long possède un nerf optique plus petit que celui d'un animal mesurant 22 cm et il est identique à celui d'un animal de 17 cm. Ces chiffres s'opposent donc aux conclusions de cet auteur.

D'un grand nombre de mesures effectuées aussi bien chez les larves que chez les adultes, on ne saurait dégager qu'une impression générale : *la croissance du nerf est extrêmement lente au cours de la vie de l'animal et les variations individuelles sont fort étendues.*

Les mesures de Benedetti et de Hawes chez l'adulte, les nôtres chez l'adulte, le jeune et la larve, montrent que le diamètre moyen du nerf optique au niveau du *foramen opticum* est égal à 15 µ.

5. Le nerf de la très jeune larve est relativement court car son trajet intracrânien est réduit. Il présente l'aspect d'un cordon rempli de nombreuses cellules imparfaitement différenciées. Il est moins différencié que celui du stade correspondant chez le Pleurodèle. Le lumen d'aspect embryonnaire a été conservé lors de l'entrée du nerf dans le cerveau.

Le fait le plus remarquable est que, lorsque l'animal avance en âge, le nerf optique s'allonge de façon extrême. La longueur varie de 160 à 300 µ chez la très jeune larve, de 300 à 700 µ chez la larve, de 700 à 1300 µ chez le jeune et de 1300 à 4000 µ environ chez le sub-adulte, alors que chez une larve de Pleurodèle au stade 37 (où le nerf optique présente une section voisine de 12 à 15 µ), la longueur maximale du nerf est de 270 µ environ. Chez le Protée adulte la longueur du nerf peut atteindre 4000 à 7000 µ.

L'allongement du nerf optique est lié à l'énorme allongement de l'orbite, lié lui-même à l'allongement de la taille de l'animal au cours de la vie juvénile et adulte.

On ne peut qu'être frappé par la dysharmonie croissante qui se manifeste entre la longueur et la section du nerf. Une telle fragilité du nerf ne se retrouve pas chez les Urodèles épigés, pas plus que dans les autres nerfs du Protée. Les nerfs olfactifs et auditifs sont bien développés. Seuls, les muscles oculaires et les vaisseaux de l'orbite subissent un étirement semblable.

III. — Centres nerveux optiques.

A. — Introduction.

Chez les Vertébrés inférieurs, les centres optiques sont essentiellement représentés par le toit du mésencéphale, divisé en deux lobes optiques, et par les corps genouillés (Kappers, 1947 ; Cordier, 1954).

On sait que les systèmes sensoriels et nerveux sont étroitement liés sur le plan fonctionnel (« neurobiotaxie »). Aussi pense-t-on généralement que la « régression » des yeux ne peut manquer d'exer-

cer des effets comparables sur les « centres optiques ». Quelques auteurs montrent que cette thèse trouve sa vérification dans le fait que l'énucléation de l'œil ou l'anophtalmie congénitale entraînent des « dégénérescences » profondes dans le tractus et les centres optiques. Le problème se pose tout autrement lorsque Horridge (1968) énonce que : « Each group of animals clearly has interneurons that reflect the common environmental patterns and objets significant for its way of life ». Cette hypothèse d'une adaptation écologique est niée par Stefanelli (1954), à propos de l'étude du Poisson aveugle *Anoptichthys jordani :* « Cio dimostra che l'adattamento ecologico non ha ridotto i fattori intrinseci del differenziamento di questi neuroni ».

Pour Hirsch-Tabor (1908) comme pour Kreht (1931), le chiasma optique et le tractus optique du mésencéphale seraient absents chez le Protée adulte. D'après Kingsbury (1895) le chiasma optique fait défaut chez *Necturus,* autre représentant de la famille des *Proteidae.* Cette opinion n'est pas entièrement partagée par Herrick (1917, 1933).

On observe une réduction des centres nerveux optiques chez des Poissons cavernicoles, comme les *Amblyopsidae* (Ramsey, 1901 ; Charlton, 1933), *Phreatobius cisternarum* (Reichel, 1927), les *Anoptichthys* (Stefanelli, 1954 ; Cahn, 1958 ; Franck, 1964) et *Typhlogarra widdowsoni* (Marshall et Thinès, 1958).

B. — Organisation générale des centres optiques.

Chez *Necturus* et chez le Protée, le plancher du diencéphale est limité antérieurement par la *commissura anterior,* par le *nucleus preopticus* et le *recessus preopticus.* Puis, se succèdent le *chiasma* des nerfs optiques, la partie antérieure de la *decussatio postoptica,* l'hypothalamus *stricto-sensu* avec la *pars ventralis hypothalami* et enfin l'infundibulum et l'hypophyse (voir la figure n° 14 et la figure e, planche IV).

a. Le *chiasma.*

Au niveau du *chiasma* l'arrangement des fibres nerveuses subit de profonds changements. Chez les Vertébrés inférieurs la décussation est totale, alors que chez les Vertébrés supérieurs, le croisement se fait de telle sorte que les fibres d'origine médiane d'un œil passent du côté opposé du *chiasma,* où elles retrouvent les fibres provenant de la région latérale de l'œil opposé.

Dans le *chiasma,* on retrouve essentiellement les fibres nerveuses provenant des cellules multipolaires de l'œil. Ces axones arrivent jusqu'au toit optique avec un relais au niveau des « corps genouillés ». Comme dans la substance blanche du système nerveux central, ce sont des axones sans gaine de Schwann.

b. Les grandes connections entre les régions subtectales et tectales du thalamus chez *Necturus* et les Amphibiens.

Ces régions sont séparées par le *sulcus medius thalami* ventriculaire.

Trois tractus optiques sont généralement reconnus chez les Amphibiens (Herrick, 1933 ; Riss, Knapp et Scalia, 1963 ; Kappers, Huber et Crosby, 1967).

1) Un faisceau optique superficiel ou marginal (m.o.t.). Ce faisceau suit dorso-caudalement la surface du diencéphale jusque dans le *stratum album* du *tectum*. Cette région est considérée par Herrick (1917) comme le vrai *tectum opticum* ou *superior colliculus*. Elle comprend essentiellement la région dorso-médiane du *tectum*.

2) Un faisceau optique axial (ax.o.t.). Ce faisceau se situe plus profondément. Les axones du faisceau optique axial se terminent souvent dans les « noyaux genouillés latéraux » (*corpus geniculatum thalami* de Gaupp). Ils sont disposés en couches alternées de fibres croisées et non croisées. Des synapses assurent un relais avec des tractus (« *brachia tecti* ») qui se terminent dans le *tectum opticum*. Le noyau de Bellonci (*nucleus anterior corporis geniculati thalami*), situé dorsalement, possède aussi des connexions avec les centres optiques, préoptiques et olfactifs.

3) Un faisceau optique basal ou tractus accessoire postérieur (p.a.o.t.). Ce faisceau passe caudalement et latéralement vers un neuropile situé dans l'*area lateralis tegmenti*, à la base du mésencéphale, et au voisinage de la racine du nerf oculomoteur commun III. Ce neuropile est souvent assimilé au « *nucleus ectomammillaris* », et serait le centre de confluence de terminaisons nerveuses viscérales, olfactives et optiques.

4) Enfin Herrick (1932, 1933) décrit également chez *Necturus* un tractus accessoire antérieur (a.a.o.t.) ou rétino-préoptique. Pour Herrick, ce tractus partirait du noyau préoptique, serait efférent et passerait, bilatéralement au *chiasma*, dans les nerfs optiques. Charlton (1933) décrit aussi ce tractus efférent chez les *Amblyopsidae* cavernicoles. Ce tractus a été également décrit chez *Cryptobranchus* par Riss, Knapp et Scalia (1963), mais ces auteurs pensent qu'il n'existe point de preuve permettant d'affirmer qu'il est efférent.

c. Organisation du toit optique chez *Necturus*.

Dans le mésencéphale supérieur de *Necturus*, on distingue plusieurs couches. Ces couches correspondent grossièrement à la nomenclature des couches des lobes optiques donnée par Callens (1967) chez les Téléostéens. Ce sont :

1) le *stratum opticum* ou *stratum album* qui comprend la couche externe des fibres optiques myélinisées issues du tractus optique marginal ;

2) le *stratum fibrosum superficiale* dont les fibres tangentielles non myélinisées proviennent en partie des « *brachia tecti* » ;

PLANCHE X.

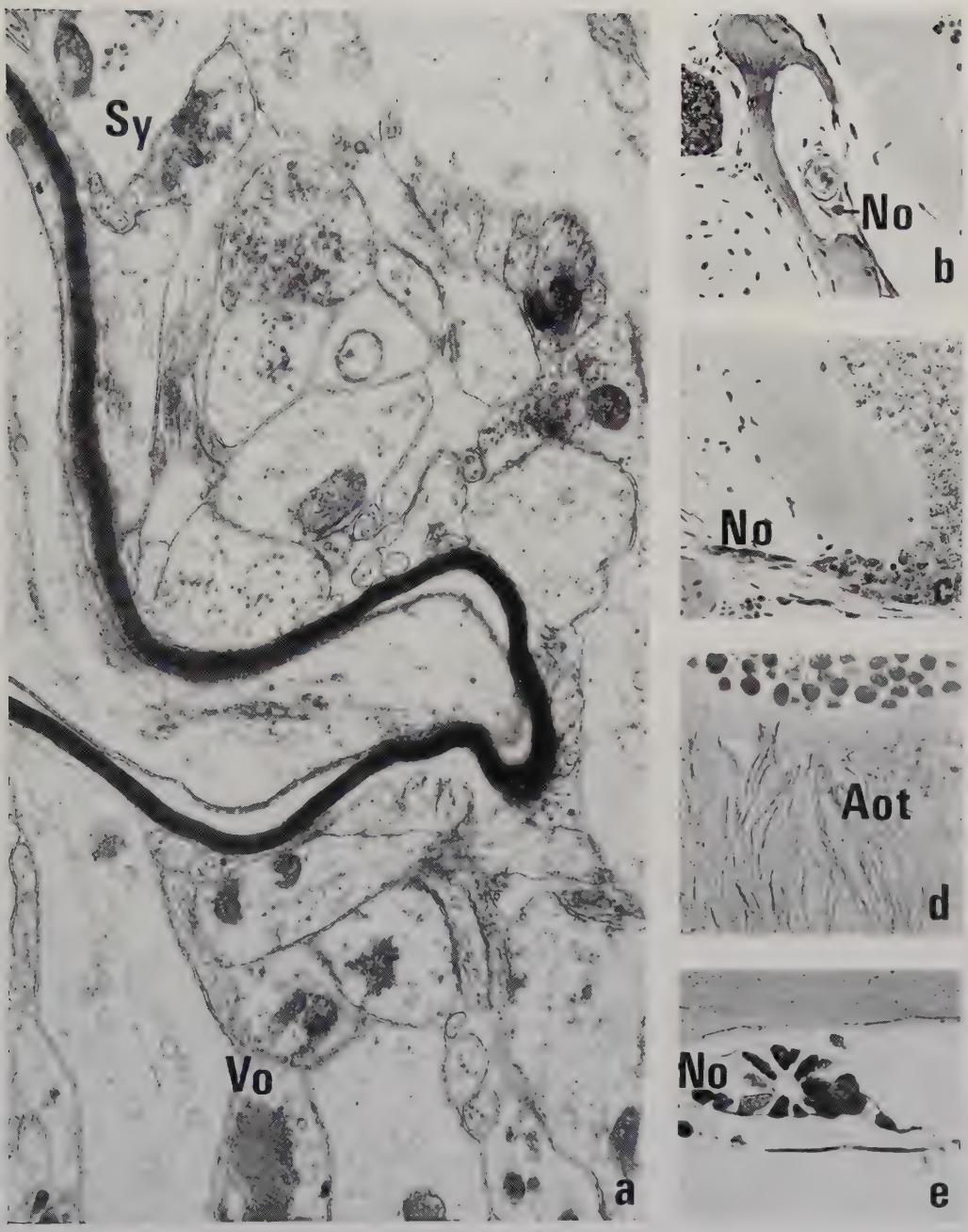
a. — Electromicrographie. *Nucleus preopticus*. (G × 16 400).

b. — Microphotographie. Protée adulte. Nerf optique et artère ophtalmique pénètrent dans le crâne au niveau du foramen optique.

c. — Microphotographie. Jeune larve, nerf optique intracrânien très court.

d. — Microphotographie. Coupe sagittale, latérale à la figure (c.) de la planche IX. Bodian. Tractus optique axial-marginal arrivant à la base de la *pars optica thalami*.

e. — Microphotographie. Coupe sagittale dans le pédicule du nerf optique.


Sy
Vo
a
No
b
No
c
Aot
d
No
e

3) le *stratum griseum centrale* qui est la première couche cellulaire du tectum ;

4) le *stratum album centrale* qui est formé par une bande de fibres dendritiques non myélinisées et par des fibres tangentielles ;

5) le *stratum griseum periventriculare* qui renferme des neurones ;

6) le *stratum ependymale* qui est une couche de cellules épendymaires accompagnées de quelques neurones. Les cellules épendymaires sont au contact du III[e] ventricule.

Ces éléments épendymaires (figure e, planche IV) situés en avant de la « commissure postérieure », forment l'organe sous-commissural de Dendy et Nicholls.

C. — Les centres nerveux optiques du Protée.

1. *Chez la larve.*

Chez la larve, après l'éclosion, la disposition des diverses régions est encore de type embryonnaire. La gaine du nerf optique forme un pédicule. Le nerf entre dans le plancher du diencéphale au niveau du *nucleus preopticus*. Chez la très jeune larve, le *nucleus preopticus* est situé caudalement sous le mésencéphale, et au niveau de la thyroïde impaire. Le pédicule du nerf est en communication avec le III[e] ventricule. Les fibres issues du nerf optique prennent une direction rostrale jusqu'à la lumière du III[e] ventricule où elles se dispersent ; certaines d'entre elles pénètrent dans les éléments du *nucleus preopticus*. Le tractus rétinien préoptique existe dès le début du développement larvaire.

Chez la larve et le très jeune animal, le nerf optique présente une structure caractéristique à son arrivée dans le plancher du diencéphale (figure e, planche X). Le pédicule névroglique est creux et entre en communication avec le III[e] ventricule au niveau du récessus préoptique. Dans le pédicule, les fibres nerveuses sont repoussées caudalement. Une partie des fibres pénètre dans la base du noyau préoptique (tractus optique accessoire antérieur). La majorité des fibres se dirige vers l'arrière où elles constituent le *chiasma* situé à la base antérieure de la *decussatio post-optica*. Le *chiasma* est une mince lame de substance blanche dans laquelle les fibres se croisent avec les fibres nerveuses issues de l'autre côté du cerveau. Ce *chiasma* est rudimentaire, mais il est bien reconnaissable. De chaque côté, un petit nombre de fibres remonte latéralement. Cette disposition représente une ébauche du tractus optique axial et marginal (figure d, planche X). Le *tectum* mésencéphalique ne se présente pas ici suivant sa forme habituelle. Par contre, le *corpus posticum* de Hirsch-Tabor est bien développé.

2. *Chez le jeune animal.*

La région du *nucleus preopticus* semble plus développée que chez l'adulte. Comme chez la larve, au niveau de la zone postérieure du récessus préoptique, le nerf optique rejoint la base du diencéphale.

Un petit nombre de fibres pénètre dans le plancher du *tractus preopticus,* tractus rétinien préoptique ou accessoire antérieur, que l'on retrouve chez *Cryptobranchus.* A ce niveau existe une zone de synapses. Par ailleurs, des fibres se dirigent caudalement, vers le *chiasma.* Comme chez la larve, après imprégnation au protéinate d'argent suivant Bodian, le *chiasma* apparaît réduit par rapport à celui d'un Urodèle normal. Il est situé immédiatement en avant de la *decussatio post-optica* qui renferme le *tractus tecto-thalamicus* et *hypothalamicus cruciatus* ; il est aussi antérieur à la *commissura tuberculii posterioris.*

Après croisement, les fibres remontent dans les régions latérales du mésencéphale, antérieurement à la commissure postérieure, aux *tractus tecto-thalamicus* et *hypothalamicus cruciatus,* latéralement par rapport à l'*acoustico-lateral lemniscus* et au *fasciculus lateralis telencephali* (figure c, planche IX). Les fibres aboutissent à un neuropile peu marqué (la *pars optica thalami* de Herrick, 1933, chez *Necturus*). Ce tractus comprend à la fois le faisceau optique axial et le faisceau optique marginal.

Au delà de la *pars optica thalami,* le trajet du faisceau optique est difficile à suivre ; d'une part, le *tectum* optique du Protée, comme celui du *Necturus,* ne présente pas l'aspect habituel qu'il présente chez les Amphibiens ou les Poissons, d'autre part, le tractus ne renferme qu'un petit nombre de fibres nerveuses. Par ailleurs, on a souvent observé que chez *Necturus* l'argent imprègne assez mal les fibres du nerf optique. Cependant, il apparaît que quelques fibres entrent en rapport avec les neurones des ailes du *thalamus* (*colliculus inferior*) particulièrement épaisses à ce niveau.

La figure e, planche IV montre que chez le jeune animal, où les yeux sont plus développés, on observe la lame tectale du *tectum opticum.* Elle se trouve en arrière de l'épiphyse, de l'organe sous-commissural qui se différencie et de la commissure postérieure. En avant du tectum mésencéphalique épaissi, le *tectum opticum* est représenté en fait par deux lames nerveuses peu différenciées et paramédianes.

On distingue aussi un *stratum album* et un *stratum griseum.* Le *stratum album* comprend un *stratum opticum* formé de fibres externes situées sous la pie-mère, puis un *stratum fibrosum* constitué de fibres transversales croisées. Le *stratum griseum* renferme deux rangées de neurones clairs et sombres, ainsi que des cellules épendymaires qui bordent le ventricule.

Le *tectum opticum* est bien individualisé par rapport à l'organe sous-commissural et au *tectum* mésencéphalique ; nous verrons qu'il l'est moins chez les formes adultes. Chez un animal de 55 mm de longueur, il mesure 160 μ de longueur et 60 μ d'épaisseur, dont 34 μ pour le *stratum griseum.*

Contrairement à tout ce qui a été dit à propos de l'adulte, chez le jeune Protée on retrouve un chiasma des nerfs optiques et un tectum opticum.

3. *Chez l'adulte.*

On ne peut manquer d'observer, comme Benedetti (1933), la présence d'un *chiasma* des nerfs optiques en avant de la décussation post-optique. Cependant, Benedetti ne pousse pas plus loin ses investigations : « Manca quasi del tutto il tetto ottico, che è la differenziazione caratteristica por il tetto del mesencephalo negli altri anfibi ».

a. Considérations anatomiques.

Par rapport au cerveau, les centres optiques du Protée adulte occupent une position plus antérieure que celle qu'ils présentent chez le jeune, car ils se situent en arrière de la zone postérieure des lobes du télencéphale. Comme chez le jeune, l'entrée du nerf optique dans le cerveau se place en face d'un diverticule du III[e] ventricule. Une partie des fibres nerveuses pénètre dans le *nucleus preopticus,* alors que la plus grande partie se reploie caudalement vers le *chiasma.* Le *chiasma* est peu développé, mais bien reconnaissable. A partir du *chiasma* se détache un faisceau optique (marginal-axial) qui se dirige vers les ailes du thalamencéphale.

Les coupes transversales effectuées dans le mésencéphale présentent un aspect différent de celui que l'on observe chez la plupart des Amphibiens où le contour est piriforme et où la partie supérieure très élargie forme une lame nerveuse épaisse, le *tectum opticum.*

Chez *Necturus, Cryptobranchus* ou le Protée, le contour est également piriforme, mais le mésencéphale est élargi à la base. La lame nerveuse du sommet n'existe plus, seules sont visibles les plaques tectales alaires. Vu de dessus, le cerveau du Protée présente une zone mésencéphalique formée de neurones donnant une couleur grise à la région dorsale médio-postérieure. Les lobes optiques ne subsistent que latéralement (figure n° 15).

Cet aspect peu habituel rend difficile les tentatives d'assimilation. Il pourrait expliquer pourquoi Kingsbury pour *Necturus,* Kreht, Hirsch-Tabor et Benedetti pour le Protée, concluent à l'absence de *tectum opticum* mésencéphalique. Pourtant, Herrick (1933), tout en reconnaissant que le toit optique de *Necturus* n'appartient pas à un type spécialisé, ne confirme pas les conclusions de Kingsbury.

Les caractères cités précédemment, ainsi que l'existence d'un tractus accessoire antérieur rétinien-préoptique (comme chez les *Amblyopsidae* cavernicoles), permettent de grouper le Protée avec *Necturus, Cryptobranchus* et peut-être *Ambystoma,* chez qui on retrouve des caractères convergents d'Amphibiens primitifs possédant une structure rétinienne et tectale toute particulière.

1) *Les tractus optiques.*

Chez le Protée, on observe le départ du tractus optique axial-marginal, mais la présence d'un tractus optique axial et d'un tractus optique marginal complets ne peut être démontrée pas plus d'ailleurs que chez *Necturus* où Herrick (1933) ne peut suivre le faisceau

optique axial jusqu'à son terme. Le nerf optique de *Necturus* est pourtant plus gros. Riss et *al.* (1963) éprouvent, encore qu'ils fassent appel à des techniques plus élaborées comme celle de Nauta, des difficultés semblables en ce qui concerne le tractus optique axial de *Cryptobranchus*. Chez le Protée, le tractus optique axial se termine probablement dans l'*area lateralis tegmenti* qu'Herrick appelle *pars-optica thalami*. Le *colliculus* inférieur persiste et pourrait être en relation avec ce tractus.

L'existence d'un tractus optique accessoire postérieur se dirigeant vers l'aire ecto-mamillaire ne peut être affirmée. Les premiers faisceaux nerveux observés au-dessus du *nucleus tuberis posterior* du *tegmentum* sont ceux de la *commissura tuberculii posterior*, de la *commissura tecto-thalamicus* et *hypothalamicus* et du faisceau *acoustico-lateral lemniscus*. La *commissura tecti mesencephali* (Kreht) et la racine du nerf oculo-moteur commun III marquent la limite postérieure de la région optique.

Ainsi, en comparant les structures de *Necturus* et de *Cryptobranchus* à celles du Protée, on constate l'existence chez celui-ci d'un tractus préoptique accessoire antérieur et de la première partie du trajet des tractus optique axial et marginal.

2) *Le tectum.*

Dans le mésencéphale du Protée, la région dorsale constitue le toit (*tectum mesencephalicum*). Latéralement les plaques alaires et basales (*tegmentum*) sont bien reconnaissables et séparées par un sillon limitant. Le ventricule est bien apparent.

Le *tectum opticum*, partie antérieure du tectum mésencéphalique située en arrière de la commissure postérieure, n'est pas représenté par une masse nerveuse épaisse et de structure complexe. Il est déjà réduit chez le jeune où les deux lobes optiques forment comme chez les Urodèles une masse médiane.

Chez l'adulte, sa position tectale n'est assimilable qu'à celle qu'il occupe chez *Necturus* et *Cryptobranchus*. En arrière de la commissure postérieure, on peut difficilement le distinguer de l'organe sous-commissural et du *tectum* mésencéphalique qui l'entourent.

L'organe sous-commissural (o. s. c.) est bien développé chez le Protée. C'est un point de repère important car, chez les Urodèles, il marque la zone dans laquelle les fibres nerveuses du tractus optique marginal arrivent et le début du *tectum* optique où ces mêmes fibres se terminent. Il forme la région paraventriculaire du tectum, située d'abord sous l'épiphyse, puis sous la commissure postérieure. Il est constitué antérieurement par une zone de cellules nerveuses disposées au-dessous de la lame basale qui est voisine de la pie-mère et d'une zone de cellules épendymaires allongées, disposées en éventail et renfermant des noyaux clairs et des noyaux plus sombres. Ces cellules sont polarisées ; certaines renferment, à leur apex, des grains colorés par le bleu alcian (après oxydation), ou bien fuchsinophiles (après coloration à la fuchsine paraldéhyde de Gabe) ou

encore colorés en bleu foncé par la laque d'hématoxyline chromique (de Gomori). Le phénomène de sécrétion peut être facilement observé, comme le notent aussi Miline, Deverčerski et Svob (1968). L'apex des cellules comprend une bordure rose sombre (P.A.S.) que double la lame épendymaire ventriculaire.

Dans la région médiane du tectum, en arrière de l'organe sous-commissural on observe une zone pauvre en cellules nerveuses correspondant à l'emplacement normal des fibres provenant du tractus optique marginal. Cette zone est visible entre les neurones des ailes du tectum et l'organe sous-commissural, en arrière de la commissure postérieure et en avant de la *commissura tecti-mesencephali.*

Le *tectum opticum* comprend, comme celui du jeune animal, sous la pie-mère un *stratum opticum,* puis un *stratum fibrosum,* enfin deux couches de neurones du *stratum griseum* séparées du *stratum ependymale,* qui tapisse les parois du ventricule, par une zone plus ou moins pauvre en cellules. Le *tectum* optique d'un individu de 220 mm n'est pas plus allongé (160 μ) que celui d'un très jeune animal. La croissance semble être parallèle à celle du globe oculaire, elle ne suit pas celle du corps.

Ramsey (1901) et Charlton (1933) avaient déjà remarqué que la largeur et le volume du *tectum opticum* des *Amblyopsidae* cavernicoles sont très réduits par rapport à ceux des Poissons de surface de même taille. Pour Charlton la réduction du volume du toit optique résulte de la disparition des fibres visuelles : « L'emplacement du gros faisceau de fibres visuelles normalement renfermé dans la couche fibreuse de la zone périphérique du tectum est occupé, chez les cavernicoles, par une vaste lacune ». De même, les fibres du *stratum medullare* font défaut chez les Poissons aux yeux régressés. Les corps genouillés sont également atrophiés.

Reichel (1927) signale une réduction semblable chez *Phreatobius cisternarum,* avec disparition de plusieurs assises.

Le tectum du Protée montre donc de grandes analogies morphologiques avec le tectum d'Urodèles comme *Necturus* et *Cryptobranchus,* où la zone optique n'est que peu développée, mais il présente aussi des convergences avec le tectum optique réduit des Poissons cavernicoles.

Nous sommes conduits à reconnaître, chez le Protée, un tectum optique faiblement développé chez le jeune et réduit chez l'adulte.

b. Ultrastructure du diencéphale au niveau du *nucleus preopticus* et du *chiasma* des nerfs optiques.

L'ultrastructure de ces régions présente des caractères communs avec celle du nerf optique. Le pédicule du nerf optique parvient au noyau préoptique, région de synapses où cheminent les axones du nerf optique en direction du *chiasma* (figure a, planche X).

1) Fibres nerveuses optiques du *chiasma.*

Les fibres nerveuses amyéliniques et myélinisées, les cellules gliales et leur procès remplissent tout l'espace disponible dans le *chiasma.* Les espaces extracellulaires restent limités.

Les fibres nerveuses myélinisées sont peu nombreuses. Les axones sont entourés par une gaine de myéline peu épaisse.

Les fibres amyéliniques forment un faisceau qui se dirige vers le *chiasma*. L'axoplasme des neurites renferme des neurofilaments ou des neurotubules, ainsi que des vésicules.

2) Le *nucleus preopticus*.

a) Neurones.

Le neuroplasme contient de très nombreux granules ergastoplasmiques (substance de Nissl) libres ou groupés. Il contient aussi un nombre important d'inclusions sombres de forme irrégulière (1 à 1,5 µ environ). Ces inclusions présentent parfois une membrane ; leur contenu optiquement dense est vésiculeux ou granuleux, et renferme aussi des membranes. Parfois, à l'intérieur de ces « dense bodies », on remarque des figures de myéline plus ou moins ébauchées. Les figures myéliniques se retrouvent isolées dans le cytoplasme. Il est difficile de les distinguer des mitochondries.

Ces inclusions sont différentes morphologiquement des « corps multivésiculaires » et ressemblent davantage aux « corps denses ». Taxi (1967) reconnaît aussi des corps polymorphes dans le cytoplasme des neurones ; il admet, comme Fawcett (1969), que ces formations appartiennent au groupe des lipofuscines. Pour Novikoff (1967) : « la nature lysosomique des corps denses des neurones a été établie », et il signale la présence de phosphatase acide dans des inclusions semblables.

b) Synapses.

C'est une région de synapses polarisées de type axodendritique. L'extrémité des neurites se renfle en boutons. Les boutons renferment des vésicules synaptiques claires et des vésicules à granule central osmiophile et à liséré gris de 0,10 µ de diamètre. Les mitochondries sont fréquentes.

Parfois les vésicules présynaptiques s'accumulent à la surface de la membrane présynaptique. Dans certains cas, ces accumulations prennent un aspect d'organisation régulière. Malgré leur aspect sombre, ces structures ne rappellent pas les boutons en dégénérescence décrits par Blackstad (1967) et Heymer (1968). On ne remarque pas non plus de rassemblement particulier de neurofibrilles et d'accroissement du nombre de mitochondries tels que Schadé et Ford (1965) l'observent chez le singe.

Les densités adhérentes aux membranes pré- et post-synaptique existent mais elles sont peu marquées et affectent également les deux régions contrairement au cas du triton où la densité post-synaptique serait plus accentuée. L'espace intermembranaire est de 200 Å environ.

Chez le triton, Minelli et Quaglia (1968) tiennent la richesse en neurofilaments pour un caractère distinctif des dendrites, les neurites étant riches en neurotubules. Pour Blackstad (1967) dont les

observations portent sur le système nerveux du rat, les microtubules de 200 Å de diamètre : « are a very characteristic component of coarse dendritic shafts and branches ».

Chez le Protée, comme chez le rat, on rencontre dans les dendrites des microtubules de 200 Å de diamètre. Ces neurotubules sont assez bien conservés par les fixateurs osmiés. La disposition des synapses, montre bien que ce sont les dendrites qui renferment les neurotubules. Dans les régions synaptiques comme à l'approche du noyau du neurone, les neurotubules deviennent moins nombreux.

Chez le Protée, comme chez le rat, on retrouve ces neurotubules dans les axones non myélinisés. Ils sont prédominants dans certains neurites amyéliniques de faible diamètre et sont plus rares dans les axones myélinisés.

Par contre, on observe les neurofilaments de 100 Å de diamètre environ dans certaines régions des dendrites, mais ils sont présents en plus grand nombre dans les axones, et plus particulièrement dans les fibres myélinisées où les neurotubules sont rares.

Dans les dendrites du *nucleus preopticus*, on observe des « multivesicular bodies » typiques, tels qu'ils sont décrits par Blackstad et par Taxi (1967).

c) Névroglie.

On peut reconnaître dans la névroglie des oligodendrocytes renfermant un noyau homogène et un cytoplasme chargé d'organites. On peut aussi y observer la présence des processus d'astrocytes et des capillaires. Le noyau de la cellule endothéliale du capillaire fait saillie dans la lumière du tube. Une membrane basale entoure les capillaires et forme avec l'endothélium une couche continue. Dans le mince cytoplasme de l'endothélium on voit des mitochondries, de nombreuses vésicules et de fins granules. Des péricytes sont entourés par la membrane basale de l'endothélium à leur face interne et externe. Les cellules gliales entrent en contact avec la membrane basale.

IV. — Discussion.

1. L'étude histologique et ultrastructurale du tractus optique ne met pas en évidence un faisceau de fibres efférentes. Herrick (1933) admet que le tractus rétine-noyau préoptique du *Necturus* serait efférent. Cette opinion n'est pas partagée par Riss, Knapp et Scalia (1963) chez *Cryptobranchus*. Maturana (1958) chez le crapaud et Weber (1945) chez l'axolotl signalent la présence de fibres afférentes dans le nerf optique. Cependant Ogden (1968) affirme que les preuves anatomiques de l'existence de fibres rétiniennes efférentes chez les Amphibiens, les Reptiles et les Mammifères ne peuvent être considérées comme concluantes, pas plus d'ailleurs que les preuves physiologiques, sauf en ce qui concerne les Oiseaux.

Aussi, pour l'instant, la nature des fibres nerveuses du tractus optique du Protée ne peut-elle être fixée avec certitude bien que l'on ait de bonnes raisons de penser que certaines fibres soient afférentes.

2. Dans la première partie de ce chapitre nous avons dit que les nerfs optiques du Protée sont extrêmement allongés. En suite de l'étude des centres nerveux optiques, nous nous proposons d'examiner les modalités de cet allongement.

a) Les yeux du très jeune animal sont situés au-dessus des capsules olfactives, en avant de l'ébauche fibrocartilagineuse du procès anté-orbitaire. Avec l'âge, l'œil se trouve placé au-dessus du procès anté-orbitaire, légèrement en arrière des choanes. Chez les animaux plus âgés, lors de l'ossification du crâne, l'œil prend place en arrière du procès anté-orbitaire. Enfin, chez l'adulte, l'œil est nettement situé en arrière du procès anté-orbitaire. Ces changements prouvent que le déplacement de l'œil dans l'orbite n'est pas lié à l'allongement du nerf optique puisque, tout au contraire, il tend à rapprocher l'œil des centres nerveux.

b) Le trajet du nerf optique est très court chez la jeune larve. Son parcours intracrânien est réduit comme chez tous les Urodèles. L'ensemble du système nerveux est plus antérieur. L'entrée du nerf optique dans le diencéphale a lieu au niveau de l'hypothalamus, et ceci très antérieurement par rapport aux pièces cartilagineuses de la mandibule, c'est-à-dire au niveau de l'œil et donc du processus anté-orbitaire. Cette jonction acquiert une position plus caudale au cours de la croissance. Chez l'animal jeune elle prend place au niveau de l'articulation entre la mandibule et le carré. Par la suite elle occupe une position encore plus postérieure au niveau du point d'attache du carré sur le crâne. Le déplacement s'accentue encore chez l'adulte où la jonction du nerf optique se place au niveau des ganglions des nerfs acoustico-faciaux. Les centres nerveux optiques sont de ce fait reportés très en arrière par rapport au squelette crânien.

c) La forme de la tête est plus globuleuse chez la larve que chez l'adulte. Le système nerveux, et les organes des sens sont rassemblés dans la région antérieure de la tête. Au cours du développement le squelette crânien de la tête et le « museau » s'allongent. Les yeux occupent chez l'adulte une position postérieure par rapport à celle de la larve et du jeune ; cependant le recul des yeux est moins important que celui qui affecte le système nerveux. En suite de quoi le nerf optique subit une élongation considérable au cours du développement.

d) Le retrait des masses nerveuses par rapport au squelette céphalique est lié à une croissance plus lente du système nerveux central par rapport au corps. Ce phénomène est accentué au niveau des régions optiques. Le rapport entre la surface d'une coupe du système nerveux diencéphalique (à l'entrée des nerfs optiques) et la

taille de l'animal varie de 1,61 % chez un jeune (de 60 mm) à 0,94 % chez un sub-adulte (de 160 mm) et 0,60 % chez un adulte (de 235 mm). Il convient de mentionner la relation que l'on observe entre la croissance ralentie de la rétine et celle du diencéphale.

V. — Conclusions.

1. Le nerf optique et les couches de la rétine persistent chez l'adulte. La croissance du nerf est très lente ; il est très allongé.

2. On ne relève aucune différence qualitative au niveau de l'ultrastructure entre les fibres du nerf optique du Protée et celles du triton. Seul le nombre de fibres est réduit chez le Protée.

3. On constate la présence d'un *chiasma* des nerfs optiques, d'un tractus accessoire antérieur rétinien préoptique et de la première partie du trajet du tractus optique axial et marginal.

4. Le tectum optique du Protée est plus faiblement développé que celui d'Urodèles Pérennibranches, tels *Necturus* et *Cryptobranchus*. Il présente une certaine ressemblance avec les régions optiques réduites des Poissons cavernicoles.

5. Le faible développement de la rétine et le grand allongement du nerf optique vont de pair avec la faible croissance des centres optiques diencéphaliques et tectaux et le retrait du système nerveux vers l'arrière du squelette céphalique.

RÉSUMÉ DE LA DEUXIÈME PARTIE.

L'œil chez le Protée larvaire, jeune et adulte.

Les grands traits de l'organisation céphalique.

Pour permettre une bonne compréhension des relations existant entre l'œil et le reste du corps, l'anatomie céphalique est décrite. Elle est figurée par des reconstructions graphiques. Il s'agit de reconstructions relatives à des animaux jeunes. Ces stades ont été choisis afin que, les grandes lignes de l'organisation étant fixées, la description ne soit pas alourdie par les variations et la complexité que l'on rencontre chez l'adulte. Ces stades ont surtout l'avantage de replacer l'œil dans son contexte, au moment où se manifestent les phénomènes de dégénérescence qui lui donnent un caractère si particulier.

Le squelette céphalique.

Le crâne du Protée a une forme plus allongée et moins massive que celui de bien d'autres Urodèles. Le type crânien est platytrabique.

On note la stabilité du chondrocrâne, sauf dans les régions nasales et orbitaires. L'ossification enchondrale est limitée.

On constate le faible développement des capsules olfactives et optiques cartilagineuses. L'absence de cartilages sclérotiques est fréquente, celle des piliers cartilagineux de l'orbitosphénoïde régulière.

Chez les Urodèles, la partie antérieure du cartilage orbitaire s'ossifie et constitue une grande partie de la paroi du crâne. Ces pièces du squelette étant absentes chez le Protée, on observe une extension du pariétal vers le bas jusqu'aux trabécules.

On observe aussi un allongement général des os, et même une croissance allométrique majorante de certains d'entre eux, comme le pariétal, le frontal et le processus ascendant du prémaxillaire.

Alors que les os de cartilage ne sont pas encore ossifiés au cours de la vie larvaire, les os dermiques se différencient avant le deuxième mois. Les os d'origine dermique qui se différencient en dernier chez le Pleurodèle (nasal, préfrontal, maxillaire) sont absents chez le Protée.

L'ensemble des caractères fournis par l'étude du squelette hyobranchial ne semble pas confirmer les vues de quelques auteurs, en ce qui concerne l'état néoténique du squelette crânien du Protée.

En résumé, l'organisation osseuse du Protée est bâtie suivant un schéma général simple et son développement est très lent.

Musculature céphalique.

Les muscles de l'orbite du Protée sont plus nombreux que ceux du Pleurodèle. Les muscles de la tête sont décrits successivement et groupés en muscles de l'orbite, muscles abaisseurs de la mâchoire, muscles du plancher buccal, muscles profonds et muscles dorsaux-longitudinaux.

Architecture du névraxe.

Les parties télencéphaliques, diencéphaliques, mésencéphaliques et rhombencéphaliques du cerveau sont décrites et figurées.

Le cerveau du Protée répond au type classique et simple du cerveau des Batraciens. Il montre cependant quelques différences avec celui des autres Urodèles :

— son allongement, plus grand, répond à celui du corps ;

— il est situé dans la zone postérieure du crâne ;

— les régions olfacto-gustatives présentent une assez grande importance ;

— le développement des régions diencéphaliques et mésencéphaliques est moindre que celui des autres zones ;

— la région des auricules cérébelleux est relativement importante ;

— on observe une prédominance marquée des centres médullaires par rapport aux centres nerveux supérieurs. L'observation du comportement montre que les impressions vibratoires jouent un rôle important chez le Protée, aussi ne doit-on pas s'étonner de trouver dans la moelle allongée une aire acoustico-latérale développée.

Les ramifications proximales des nerfs crâniens sont aussi décrites, exception faite de celles du nerf trochléaire IV et du nerf abducens VI.

Relations entre l'œil et l'orbite.

Les variations de la musculature extrinsèque des yeux demeurent entre les limites correspondant aux stades embryonnaires qui précèdent la complète différenciation de ces muscles. La « réduction » des muscles de l'œil pourrait correspondre à un ralentissement extrême du développement. Cette réduction a été également observée chez de nombreux Urodèles Pérennibranches, cavernicoles ou épigés.

On relève un certain parallélisme qui s'institue entre l'état de développement des muscles oculaires, celui des nerfs oculomoteurs et celui de la vascularisation. L'allongement des muscles oculaires externes, des nerfs de l'orbite, du nerf optique et des vaisseaux ophtalmiques est lié au grand allongement des structures crâniennes et au développement allométrique minorant du système nerveux diencéphalique.

La cornée dermoïde.

Les téguments sus-oculaires de la larve de Protée se différencient en une « cornée dermoïde » qui est transparente. Ultérieurement cette cornée dermoïde involue et se transforme en peau.

La structure de la cornée « dermoïde » ou cornée double, de la chambre antérieure de l'œil, de la rétine et l'absence de développement irien sont des dispositions acquises à la fin du développement embryonnaire. Ces structures ne dépassent guère ce stade, même chez l'animal adulte.

Le cristallin et le corps vitré.

La différenciation du cristallin se déroule comme chez tous les Vertébrés, si ce n'est que la durée de son développement est très grande et qu'il n'atteint pas un stade de différenciation qui dépasse celui d'un cristallin embryonnaire, au moment où se forment les fibres et le nucleus cristallinien primitifs.

Très tôt dans cet organe s'installent des phénomènes de « dégénérescence » que la cytologie et les données biométriques mettent en évidence.

La lenteur des phénomènes de croissance et d'involution, les modifications qui les accompagnent, suggèrent qu'il existe au sein des tissus du cristallin un état proche de l'équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation.

La conservation de la lumière primitive du cristallin et sa transformation en « vésicule de dégénérescence » où sont expulsés les débris cellulaires, la permanence de « processus lytiques » et de « vacuoles autophagiques » dans le cristallin, la présence d'une possible ségrégation nucléolaire dans les cellules de la cornée, montrent que la « régression » des dérivés épiblastiques de l'œil correspond à la persistance d'un trouble du métabolisme cellulaire, qui est normal et transitoire au cours du développement oculaire des Vertébrés.

On peut, en ne le considérant que comme une hypothèse, penser que les phénomènes de « régression » oculaire sont régis par des processus héréditaires s'exerçant au niveau de la « compétence » des tissus ectoblastiques. Cette perturbation du métabolisme cellulaire pourrait trouver son origine dans un blocage plus ou moins partiel de la synthèse de protéines indispensables à la parfaite différenciation de la cornée et du cristallin, qui ne peuvent alors que retourner à leur destin premier ou disparaître.

L'examen ultrastructural, montre dans la chambre antéro, péri et rétro-lenticulaire de l'œil, la présence d'une petite quantité d'humeur vitrée.

Les enveloppes de l'œil.

Les enveloppes de l'œil (sclérotique et choroïde) sont étudiées en microscopie photonique et électronique et décrites en fonction de ces deux méthodes.

Dans la sclérotique, comme au niveau de la capsule olfactive, on observe un développement de petites pièces cartilagineuses. Cette différenciation est si tardive que ces formations n'existent que dans la sclérotique de certains adultes et demeurent toujours rudimentaires.

Les enveloppes de l'œil ne montrent que peu de signes de dégénérescence. Chez la jeune larve, comme chez l'adulte, sclérotique et choroïde sont faiblement développées. Leur organisation à partir du mésoblaste semble, non point complètement arrêtée, mais extrêmement ralentie ; elle n'atteint pas le stade au cours duquel la choroïde ciliaire se différencie.

La rétine photosensible.

Epithélium pigmentaire.

Le feuillet externe de la rétine ou épithélium pigmentaire est décrit après examen histologique et ultrastructural. On peut admettre, qu'au niveau de l'épithélium pigmenté du Protée existe un indice d'ordre fonctionnel. La vascularisation réduite de la choroïde, les replis peu nombreux de la membrane plasmatique basale, les villosités peu développées de la face apicale de la cellule pigmentée en portent témoignage. Les surfaces d'échanges sont réduites, affectant l'importance de ceux-ci aussi bien sur le plan métabolique qu'au niveau du cycle des pigments visuels.

Photorécepteurs.

Chez un animal cavernicole réputé aveugle, il était intéressant de mettre un terme à la vieille polémique portant sur la présence ou l'absence d'articles externes photorécepteurs. Les cellules visuelles sont étudiées chez l'adulte, mais aussi, et pour la première fois, chez l'embryon et la larve. L'embryon permet d'en suivre le développement, qui est celui d'un Urodèle typique, mais il est très ralenti. C'est chez les larves que l'on observe les expansions visuelles les plus nombreuses et les plus développées.

Longtemps la cellule visuelle du Protée a été tenue pour dégénérée. Pourtant la microscopie photonique et la microscopie ultrastructurale permettent d'y retrouver les éléments essentiels d'un photorécepteur. Au-dessus du corps cellulaire, on observe un article interne renfermant un ellipsoïde doté de mitochondries. Un centriole basal envoie des fibrilles ciliaires dans un pédoncule qui supporte le segment externe des cellules visuelles. L'existence du pédoncule montre que les empilements très larges et aplatis des disques à double membrane, les articles contenant des vésicules et tubules, enfin les formations vésiculaires représentent bien des rudiments de photorécepteurs.

Le polymorphisme des articles externes n'est qu'apparent. Certains subissent chez l'adulte une involution limitée.

Par analogie avec l'évolution régressive des photorécepteurs épiphysaires, on pourrait émettre l'hypothèse que les expansions

externes des cellules visuelles du Protée représentent un terme de passage vers une involution phylogénétique conduisant à leur disparition, disparition que l'on note chez des formes plus « spécialisées » telles que *Typhlomolge*.

Actuellement, on peut voir dans les cellules photoréceptrices du Protée, comme dans l'épithélium pigmenté, des organes construits suivant le schéma classique, mais qui ne seraient point parvenus au terme d'un développement normal et présentent, à la fois, un aspect rudimentaire et dégénéré.

La rétine nerveuse.

Comparée à la rétine d'autres animaux, la rétine du Protée est simple. Les couches habituelles y sont conservées. La densité comparée des éléments rétiniens est assez normale, cependant le nombre réel de ces éléments (2000 photorécepteurs chez le Protée, contre 110 000 chez *Necturus*) est en relation avec les faibles dimensions de l'œil.

La rétine du Protée présente un développement ralenti et incomplet. Après l'éclosion, l'œil atteint son développement maximal.

Cependant, la rétine n'atteint pas un stade de différenciation comparable à celui qu'atteint la rétine de l'embryon de Pleurodèle. Il n'y a pas de *macula lutea*, ni de *fovea* centrale. On ne relève pas de spécialisation régionale particulière.

Les cellules de la rétine sont décrites. L'organisation synaptique de la couche plexiforme externe, ainsi que celle de la couche plexiforme interne sont étudiées.

La couche plexiforme externe du Protée est bâtie suivant le schéma classique et comporte les organites habituels. Elle présente néanmoins les signes d'une organisation qui lui est propre.

La possibilité de la transmission synaptique est discutée. La présence de rubans et de vésicules synaptiques peut être interprétée comme l'indice d'un certain pouvoir de perception du rayonnement lumineux ce qui semble être confirmé par les premiers résultats des études électrophysiologiques.

Le tractus optique.

Les axones du nerf optique, issus des cellules multipolaires de la rétine ne constituent qu'une couche ténue. Le tractus intraoculaire traverse les diverses couches de la rétine.

A l'extérieur du globe oculaire, le nerf optique conserve une direction postérieure et ventrale par rapport au corps. L'épithélium pigmenté s'interrompt, la lame de Bruch s'amincit et se recourbe pour envelopper le nerf dont elle délimite l'émergence. La partie externe de la sclérotique forme une gaine autour du nerf.

Certains individus chez lesquels le cristallin a disparu présentent une inversion de polarité des cellules multipolaires dont les axones sont situés dans la région externe du plexus cérébral.

Dans leur trajet extra-crânien le nerf et l'artère ophtalmiques passent au-dessus du ptérygoïde et sous la branche ophtalmique profonde du nerf trijumeau. Ensuite ils passent au-dessus de la trabécule, avant de traverser la paroi du crâne par le foramen optique creusé dans l'aile orbitaire du pariétal. A ce niveau le diamètre du nerf optique est de 9 à 15 μ chez la larve et 10 à 30 μ chez l'adulte.

Le nerf optique pénètre dans le cerveau au niveau du noyau préoptique. Il est inclu dans un pédicule de cellules gliales dont la lumière centrale communique avec le récessus préoptique du III[e] ventricule.

Le nerf optique est constitué de fibres amyéliniques de faible calibre ; certaines dont la taille est comprise entre 0,10 et 0,60 μ renferment des neurotubules ; d'autres mesurent de 0,50 à 1 μ et renferment des neurotubules et des neurofilaments. Les neurites myélinisés sont peu nombreux. Leur calibre atteint 1,3 μ et, leur gaine épaisse de 1 500 à 2 600 Å est composée de dix à vingt lamelles.

Parmi ces neurites, certains se terminent dans des boutons présynaptiques, au niveau du noyau préoptique (tractus optique accessoire antérieur). Les fibres optiques se reploient vers le *chiasma*, mince lame de substance blanche. De chaque côté du *chiasma*, un petit nombre de fibres remonte vers les régions antérieures et latérales du mésencéphale (tractus optique marginal-axial).

Dans le tectum optique de jeunes individus, on distingue un *stratum album* et un *stratum griseum*. Le *stratum album* comprend un *stratum opticum* et un *stratum fibrosum*. Le *stratum griseum* renferme deux rangées de neurones et des cellules épendymaires qui bordent le ventricule. Le tectum optique est moins nettement individualisé chez les adultes et présente des ressemblances avec les régions optiques réduites des Poissons cavernicoles.

En conclusion, le nerf optique du Protée ne présente aucune solution de continuité. L'extrême allongement du nerf optique (7 000 μ chez l'adulte) et son diamètre très réduit répondent à des conditions assez exceptionnelles.

Le faible développement de la rétine, le grand allongement du nerf optique, la faible croissance des centres optiques diencéphaliques et tectaux, le déplacement du système nerveux central vers l'arrière du squelette céphalique, correspondent à des manifestations spécifiques liées les unes aux autres.

TROISIÈME PARTIE.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Les travaux expérimentaux portant sur le développement de l'œil du Protée se révèlent peu nombreux en regard des hypothèses émises à ce sujet.

Pour Terni (1935) : « la recherche embryologique se réduit à deux travaux : l'un descriptif très incomplet, faute de matériel suffisant (Wiedersheim, 1890), l'autre expérimental très discuté (Kammerer, 1912) ». A ces travaux s'ajoutent ceux de Terni lui-même. Nous le citerons encore : « Il n'existe pas de résultats qui nous informent sur les puissances initiales de l'ébauche optique de cette espèce, analysées expérimentalement, ni sur les facteurs probables de corrélation morphogénétique ou humorale qui causent l'arrêt du développement au stade de vésicule optique secondaire ». La raison de cette pauvreté en documents réside dans l'extrême rareté du matériel embryonnaire. En effet, en dépit de très nombreuses recherches, les embryons et les larves n'ont pas encore été découverts dans la nature. Aussi l'affirmation de Schreiber (1932) : « Disgraziatamente il materiale embriologico sul Proteo ci manca del tutto », est-elle encore plus près de la vérité que ne le laisse entendre Terni.

Rappelons, d'après les documents fournis par l'élevage, que la phase embryonnaire du développement du Protée s'étend sur 114 à 116 jours après la ponte (à 12°C). L'éclosion est suivie d'une phase larvaire qui est de l'ordre de 134 jours. Au cours de la phase larvaire, l'animal dispose d'importantes réserves vitellines et ne se nourrit pas, bien qu'il mène une vie libre. L'organogenèse se poursuit pendant toute cette période.

Le passage de la phase larvaire à la phase juvénile est essentiellement caractérisé par la disparition du vitellus et par la prise de nourriture. La phase juvénile est marquée par une augmentation très notable de l'activité. Les grands traits de l'organogenèse sont alors fixés et la croissance se poursuit jusqu'au moment où, se reproduisant, l'animal peut être qualifié d'adulte. Très lent, l'accroissement du corps se poursuit pendant toute la vie.

Au début de la phase juvénile, les animaux mesurent 30 à 36 mm. Les animaux « nouveau-nés » utilisés par Kammerer (1912) mesuraient de 98 à 122 mm de longueur. Terni, avec plus de circonspection, qualifie seulement de « très jeunes » des exemplaires qui mesuraient 100 à 120 mm. La courbe établie pour suivre le développement du Protée (Vandel et Durand, 1970) indique que ces animaux sont âgés de un an et demi à trois ans au minimum. Kammerer et Terni disposaient donc de jeunes Protées et non de « larves ».

De ces brefs rappels, il résulte qu'aucun travail d'embryologie expérimentale n'a été entrepris relativement au développement oculaire du Protée. Cette affirmation n'est pas propre au seul Protée ; Stone (1964) n'écrit-il pas que l'on ne connaît encore que peu de choses sur le développement des yeux des Urodèles cavernicoles ?

Chapitre XI.

RELATIONS ENTRE LE MILIEU SOUTERRAIN ET LE DÉVELOPPEMENT DES YEUX.

Un des aspects particulièrement intéressant du problème que posent les « fossiles vivants » est celui de leurs rapports avec des milieux particuliers, dits « conservateurs », où ils peuvent se perpétuer. Ce point de vue écologique est traité dans ce chapitre, en envisageant les relations qui existent actuellement entre le Protée, « animal relicte », et les cavernes obscures qui lui servent d'asile.

I. — L'adaptation au milieu.

Dans bien des esprits, l'idée de Poisson ou d'Urodèle cavernicole est liée à la notion de dépigmentation et d'anophtalmie, ou de dégénérescence oculaire. Tels sont les principaux caractères (« cave characters ») regardés comme le résultat d'une évolution convergente (Sadoglu, 1957 ; Greenwood, 1967 ; Barr, 1968).

A. — La dépigmentation.

La relation entre le milieu souterrain obscur et la dépigmentation du Protée est établie depuis longtemps (Configliachi et Rusconi, 1819 ; Duméril, 1844, 1847 ; Phisalix, 1911), aussi, n'aborderons-nous que très brièvement le problème de l'action de la lumière sur la pigmentation tégumentaire du Protée. Cette expérience, maintes fois répétée, permet de montrer que les animaux blanchâtres ou légèrement rosis par le sang, couleurs 190 et 200 du Code universel des couleurs de Seguy (1936), ne présentent à l'état adulte aucune pigmentation visible en dehors des taches mélaniques. Exposés à la lumière, ils prennent une teinte grisâtre ou violacée plus foncée. Remis à l'obscurité, ils redeviennent blancs après un délai plus ou moins long. La dépigmentation est donc un phénomène réversible. Le mécanisme n'en est pas connu, mais il est probable qu'il est d'ordre physiologique et analogue à celui que l'on observe chez la plupart des Amphibiens. On peut envisager l'intervention de l'épiphyse, la fonction rétinienne opto-pigmentaire neurovégétative, ou encore la fonction hypothalamo-hypophysaire. C'est le jeu des hormones stimulatrices des mélanocytes M.S.H. et de l'intermédine, ainsi que l'antagonisme M.S.H. et mélatonine pinéale, qui le plus souvent provoquent l'étale-

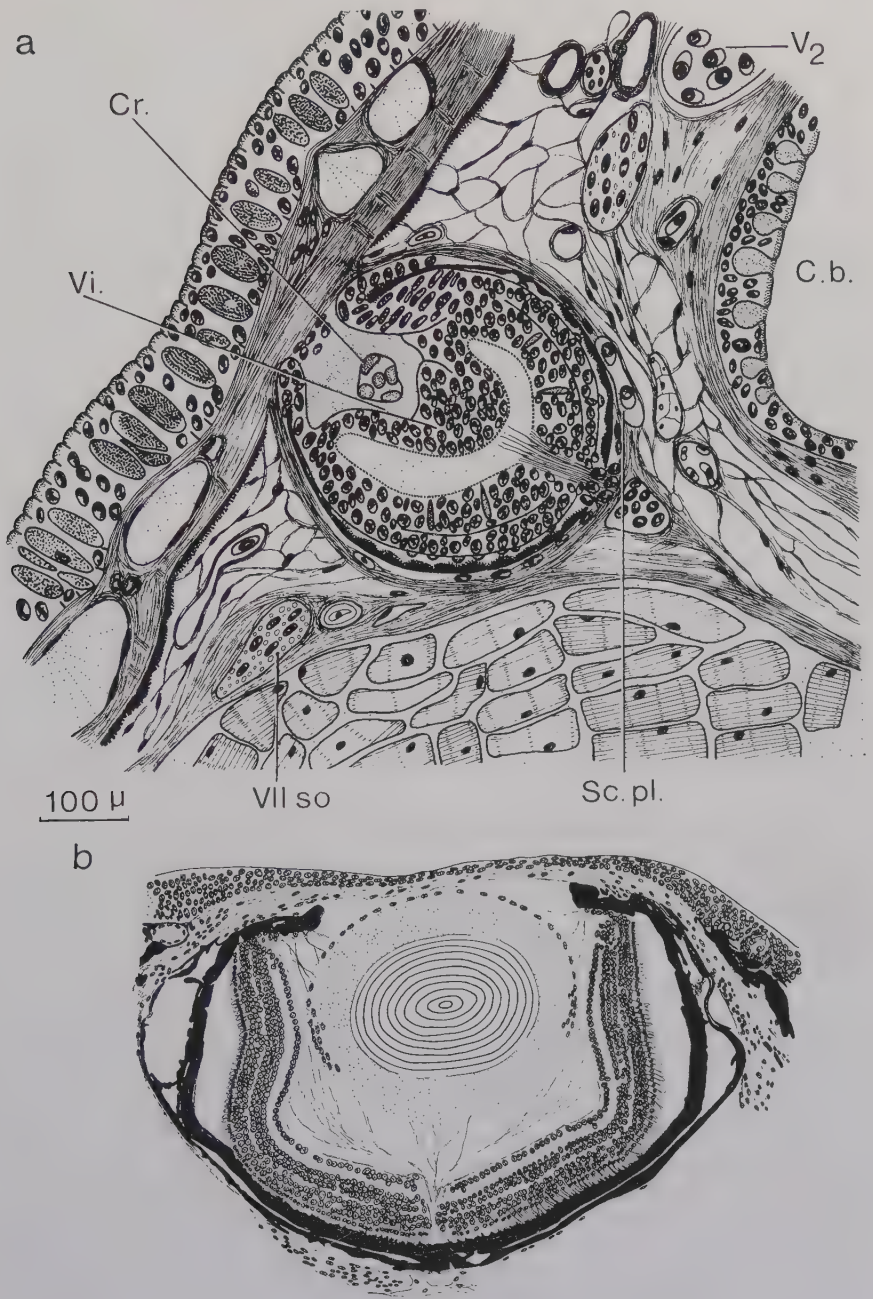


Fig. 30. — a. — Dessin d'une coupe méridienne dans l'œil d'un Protée de 114 mm de longueur qui a été exposé à la lumière, de l'éclosion à l'âge de six ans et demi.

b. — Dessin d'une coupe méridienne d'un œil de Protée exposé à la lumière pendant cinq ans (d'après Kammerer, 1912).

ment ou l'agrégation des grains de pigment dans les mélanophores et interviennent dans la mélanogenèse (Vilter, 1933, 1939, 1949 ; Bagnara, 1963, 1965 ; Axelrod, Quay et Baker, 1965 ; Charlton, 1966 ; Novales et Davis, 1969).

Les seules données que nous puissions ajouter à ces considérations sont celles que fournissent les embryons et les larves. Les phénomènes de pigmentation et de dépigmentation sont les mêmes que chez l'adulte, mais ils sont plus rapides chez la larve et le jeune Protée. On ne peut parler de « dépigmentation » en ce qui concerne les embryons car ils acquièrent, en se développant, une livrée mélanique et même des chromatophores jaunâtres. Les exemplaires élevés à l'obscurité présentent, à l'éclosion, des mélanocytes dendritiques qui correspondent au stade 2 et 3 de l'index de Hogben et Slome (1931). Les jeunes conservent longtemps cette pigmentation qui disparaît progressivement (6 à 12 mois après l'éclosion). Après plusieurs mois d'exposition à la lumière les larves prennent une teinte générale foncée noir-bleuté (laque violette n° 581 du Code universel des couleurs). Les régions dorsales et latérales de la tête, du tronc, de la queue, le dessus des membres ainsi que la base des branchies, sont colorés. Les mélanocytes atteignent les stades 4-5 de l'index (figures a et b, planche XI).

Ces observations prouvent que la pigmentation représente une manifestation héréditaire puisqu'elle apparaît au début du développement en l'absence de tout stimulant lumineux (Vandel et Bouillon, 1959). Elle est soumise ensuite à une régulation ou adaptation physiologique qui traduit les conditions d'éclairement ou d'obscurité du milieu environnant l'animal. Contrairement à une opinion devenue classique, on ne peut pas dire que la dépigmentation du Protée soit un caractère « dégénératif ».

B. — La dégénérescence oculaire.

La relation entre le milieu souterrain obscur et la disparition des yeux, devenus de ce fait inutiles, pourrait paraître aussi évidente que celle qui s'institue entre la dépigmentation et l'obscurité. Citons en premier lieu l'opinion de J.-B. Lamarck :

« Le Protée, reptile aquatique, voisin des Salamandres par ses rapports, et qui habite dans des cavités profondes et obscures qui sont sous les eaux, n'a plus, comme l'Aspalax, que des vestiges de l'organe de la vue, vestiges qui sont couverts et cachés de la même manière.

Voici une considération décisive, relativement à la question que j'agite actuellement.

La lumière ne pénètre point partout ; conséquemment, les animaux qui vivent habituellement dans les lieux où elle n'arrive pas, manquent d'occasion d'exercer l'organe de la vue, si la nature les en a munis. Or, les animaux qui font partie d'un plan d'organisation, dans lequel les *yeux* entrent nécessairement, en ont dû avoir dans leur origine. Cependant puisqu'on en trouve parmi eux qui sont privés de l'usage de cet organe, et qui n'en ont plus que des vestiges cachés et recouverts, il devient évident que l'appauvrissement et la disparition même de l'organe dont il s'agit, sont les résultats, pour cet organe, d'un défaut constant d'exercice ».

Cette citation montre l'ancienneté du problème et la façon dont il était abordé. Après Lamarck, l'action du milieu sur le Protée fut admise, incontestée pendant de très longues années où de nombreux auteurs dont Darwin reprirent ce thème. Pour Joseph (1892) : « L'habitat joue ici un rôle tellement considérable qu'il semble naturel que les animaux condamnés à vivre dans les ténèbres des abîmes océaniques par exemple, ou des profondeurs des grottes, soient aveugles ».

Plus tard apparaissent des opinions contraires et des controverses qui se poursuivent encore. Notons que certains auteurs, pour expliquer la colonisation des eaux souterraines par les Poissons cavernicoles ainsi que les caractères régressifs de ces animaux, tiennent compte non seulement de l'obscurité et de la température, mais aussi de la minéralisation, de l'oxygénation, du métabolisme et de la nourriture accessible (Jeannel, 1943 ; Breder, 1944 ; Heuts, 1953 ; Poulson, 1963 ; Hill, 1968). Ces auteurs invoquent encore les effets d'un phénomène d'économie de l'énergie de croissance ou « material compensation » (Poulson, 1964), l'influence génétique de la pleïotropie, de la polygénie et des mutations (Koswig, 1965) etc. Cependant, c'est l'action de l'obscurité qui est invoquée le plus souvent ; elle le fut encore récemment par Gostejeva (1949) et Hawes (1946) ; ce dernier auteur conclut que la dégénérescence oculaire du Protée est d'abord une préadaptation d'origine néoténique, secondairement renforcée par l'action de l'obscurité.

Sans aucunement prendre parti, et seulement pour bien situer le problème, nous citerons quelques-uns des auteurs qui, dans ces dernières années, ont manifesté de l'intérêt pour le cas du Protée.

« P. Kammerer qui a élevé des larves de Protée en lumière rouge, aurait expérimenté sur des sujets pourvus d'yeux d'une grosseur exceptionnelle... Kammerer a pu figurer l'œil d'une larve de Protée aussi développé que celui d'une larve d'Urodèle ordinaire au même stade (1,2 mm), avec toutes ses parties très proches de l'état adulte. Il semble donc, que, sous l'impulsion héréditaire, l'œil du Protée apparaisse et se développe d'une façon normale. Puis, à mesure que la larve grandit, il régresse, et c'est ici que le mystère commence. S'agit-il de l'action de l'obscurité durant des millénaires ? Continuées et répétées, les expériences de Kammerer auraient peut-être soulevé un coin de voile » (Rochon-Duvigneaud, 1943).

« Pour certains biologistes, la dégénérescence de l'œil résulterait de la vie à l'obscurité ; pour d'autres, il n'en serait rien, les Protées, avant même d'entrer dans les cavernes, auraient eu les yeux atrophiés. A la vérité, aucun Amphibien terrestre n'est aveugle ; alors que tous les troglobies le sont ou presque. Il est possible que la deuxième hypothèse soit la bonne, mais il faudrait déterminer la cause qui provoque au cours de chaque ontogenèse post-embryonnaire la régression de l'œil. Et on est en droit de se demander pour quelle raison l'œil cesse de se développer. Toute interprétation de ce cas ne fait appel qu'à des hypothèses » (Grassé, 1965).

« Quant à l'action de la lumière sur le développement de l'œil rudimentaire des cavernicoles, le seul résultat positif dont nous disposions est la célèbre expérience de Kammerer (1912) sur le Protée. De jeunes indi-

vidus maintenus à la lumière auraient développé un œil quasiment normal... Mais l'interprétation de ces Protées oculés reste énigmatique, puisque c'est le seul Kammerer qui a obtenu ce résultat encore que depuis longtemps des Protées aient été élevés à la lumière dans les parcs zoologiques » (Vandel, 1964).

Après un rappel des modalités de l'expérience de Kammerer, nous exposerons les résultats obtenus en soumettant des Protées à l'action de la lumière. Cette étude n'envisage que l'action du milieu sur l'œil du Protée au cours du développement ontogénétique. Nous n'en tirerons pas d'interprétation phylogénétique.

II. — Action de la lumière sur la régénération des yeux.

A. — Expérience de Kammerer (1912).

Viré (1900) développa des idées transformistes et commença des expériences qui influencèrent probablement Kammerer : « L'absence de lumière entraîne l'atrophie graduelle et progressive des organes visuels par cessation de la fonction... dès qu'un animal est soumis au régime de l'obscurité, ses organes se modifient et cela dès la première génération ».

Dès 1907, Kammerer eut l'idée d'arrêter le processus de régression en exposant à la lumière du jour de très jeunes « Olms », c'est-à-dire, des *animaux dont le globe oculaire n'avait subi aucune régression.* Pour cela il se sert d'aquariums de verre de 31 × 25 × 17,5 cm, tapissés d'un sol de gravier fin et plantés de *Valisneria.* Les aquariums sont recouverts de plaques de verre.

Pour ses premières expériences, il utilisa dix-huit « nouveau-nés » (Neugeborenen Olm) en élevage. Il faut dire que pour Kammerer la viviparie est le mode de reproduction normal, aussi les animaux mesurent-ils entre 9,7 et 12,2 cm de longueur. Il les répartit à raison de neuf exemplaires pour l'expérience et neuf pour le contrôle. Il complète ce matériel par vingt Olms, importés d'Adelsberg, de « taille relativement petite (11 - 13 cm) et qui n'étaient qu'un peu plus âgés que les nouveau-nés ».

Sur ce lot, après deux ans, deux Protées présentent une forte enflure, dure au toucher, à l'emplacement de l'œil. Kammerer ne sait si le bulbe oculaire s'est avéré incapable de percer la résistance de la peau épaisse qui se trouve au-dessus de l'œil, ou bien s'il s'agit d'un sarcome ou d'un tératome (notons à ce propos, que l'élevage du Laboratoire souterrain de Moulis renferme deux individus, un sub-adulte et un adulte qui présentent une tumeur orbitaire apparue spontanément). Un des deux exemplaires de Kammerer montre un œil de grande taille et une cornée, mais le résultat ne peut être analysé car les yeux régressent ensuite en un mois.

Kammerer reprend l'expérience avec quatre Protées de 14,5 à 15,5 cm de longueur. Les yeux de deux exemplaires traités sont devenus plus gros, mais après deux ans ces yeux suivent le sort commun.

Kammerer renouvelle alors ses méthodes. Il masse les yeux, gratte la peau avec un scalpel aiguisé jusqu'à dégagement de l'œil ou bien emploie de l'huile de ricin. Ces interventions ont pour but d'éliminer la pigmentation et de laisser agir la lumière. Le procédé le plus efficace est, d'après lui, de placer l'aquarium alternativement deux semaines à la lumière du

jour et une semaine à la lumière rouge directe en chambre noire. Ce procédé est répété sur cinq individus pendant dix-huit mois. On constate alors que l'œil a changé d'aspect. La troisième année, deux mâles présentent une cornée transparente et un œil semblable à celui d'une grenouille. L'un d'eux, conservé pendant cinq ans, est figuré (figure n° 30b reproduisant la figure n° 39 de Kammerer, 1912). L'œil mesure 0,86 mm de longueur et 1,18 mm de largeur. La peau située au-dessus de l'œil s'est amincie considérablement, les glandes, les organes sensoriels et les cellules de Leydig en sont éliminés. Le cristallin est devenu 18 fois plus grand. On distingue bien les chambres antérieure et postérieure de l'œil, le corps vitré et l'iris. Le cristallin énorme, presque entièrement composé de fibres cristalliniennes, est attaché au *corpus ciliare* par une *zonula*. La rétine, étendue et amincie, présente des cellules visuelles à cônes et à bâtonnets bien différenciés.

Un développement aussi extraordinaire est encore obtenu chez un exemplaire exposé uniquement à la lumière rouge et, même dans un troisième cas chez un individu exposé à la lumière du jour.

Telles sont les expériences de Kammerer. Elles constituent un argument supplémentaire pour les théories transformistes qu'il expose par ailleurs et notamment au sujet du Protée.

1 — La viviparie : au-dessus de 15°C le Protée pond des œufs, au-dessous de 15°C il est vivipare. Il est bien curieux de constater, à ce propos, que le mode de reproduction du Protée est depuis 1958 constamment ovipare et cela à 11-12°C (Vandel et Bouillon, 1959). Briegelb (1962) obtient aussi des œufs entre 8 et 14°C.

2 — La réduction de taille sous l'influence du jeûne : « Même de vieux Olms après leur réduction ressemblent d'une manière trompeuse à des exemplaires nouveau-nés ».

La thèse de Kammerer a eu des partisans et des adversaires. De nombreuses lettres à l'éditeur parues dans la revue *Nature* entre 1909 et 1926, sont un reflet de cette controverse (1). Certaines opinions, telle celle de Jeannel (1943) : « Kammerer..., a cru pouvoir affirmer qu'il obtenait des Protées à yeux régénérés en les élevant à la lumière, ce qui est faux », ou de Cuénot (1951), furent très tranchées (2).

Vilter (1951) dans son travail sur *Anguilla anguilla*, Stone (1964) pour *Typhlotriton spelaeus* et Eakin (1965) après une étude ultrastructurale du développement oculaire de *Hyla regilla*, pensent qu'il n'existe pas de preuve nette du rôle morphogénétique de la lumière et, aussi — mais en sens inverse — du rôle de l'obscurité.

---

(1) La discussion porte également sur les callosités nuptiales héréditairement acquises d'*Alytes obstetricans* (Kammerer, 1909, 1923 ; Perkins, 1923 ; Lankester, 1925 ; Mac Bride, 1925). On peut prendre connaissance de la tragique mésaventure du célèbre biologiste autrichien, en lisant Rostand et Tétry (1962).

(2) Préface p. 8 : « Il ne faut pas oublier l'aventure de Kammerer, avide de notoriété, qui abusa d'excellents zoologistes jusqu'au jour où furent découvertes ses fraudes, dont l'influence néfaste persiste encore ».

B. — Action de la lumière du jour sur la régénération des yeux.

1. *Introduction.*

Notre but n'est pas de porter une quelconque appréciation sur les travaux de Kammerer, mais bien de reproduire ses expériences. Pour cela, nous avons repris son protocole expérimental, qui est d'arrêter le processus de régression en exposant de très jeunes Protées à l'action de la lumière, donc en intervenant sur des individus dont le globe oculaire n'a subi aucune régression.

Pour reproduire l'expérience de façon exacte une difficulté se présente : c'est l'impossibilité dans laquelle nous nous trouvons de pouvoir expérimenter sur des Protées de 9-12 cm ou des « nouveau-nés par viviparie » comme il est préconisé, puisque le mode régulier de reproduction du Protée dans la Grotte-laboratoire de Moulis se trouve être constamment l'oviparie ! De plus, on ne peut prendre de jeunes animaux de 9-10 cm (deux à trois ans minimum, d'après Vandel et Durand, 1970) car, chez eux, la régression est déjà en cours et les phénomènes évolutifs sont alors très lents. Cette particularité rend le phénomène de régression en moins d'un mois, mentionné par Kammerer pour des animaux de cette taille, aussi singulier que la régénération qu'il obtint par ailleurs.

Pour que les sujets ne présentent aucun caractère morphologique de dégénérescence, il faut utiliser des embryons dès le stade neurula. Des phénomènes léthaux ou tératologiques survenus après une vive illumination nous ont appris la fragilité des premiers stades embryonnaires. Aussi, pour cette raison, et pour quelques autres encore, dont le faible nombre d'exemplaires disponibles, n'avons nous pas expérimenté sur les embryons dans cette première tentative.

Pour disposer de très jeunes animaux, nous avons choisi d'utiliser des « nouveau-nés » de 22-24 mm de longueur, éclos depuis peu de temps. Chez eux l'œil approche de son développement maximal, bien que les phénomènes involutifs se manifestent déjà. Les critères employés par Kammerer pour définir le moment de la dégénérescence, tels l'enfoncement des yeux dans l'orbite et la reconstitution des téguments au-dessus de l'œil, n'affectent que des stades plus âgés que celui de ces jeunes larves où l'organogenèse est encore positive. Aussi les conditions demandées par Kammerer sont-elles réalisées, probablement mieux encore qu'avec son propre matériel.

2. *Conditions expérimentales.*

Les animaux sont placés dans le sas de la Grotte-laboratoire. L'eau de l'aquarium est renouvelée et sa température varie entre 8°5 et 13°5 suivant les saisons. Le fond de l'aquarium est garni d'argile, mais sans pierre et sans végétation qui puisse servir d'abri. La lumière solaire éclaire les aquariums après passage à travers des briques de verre.

L'éclairement de l'aquarium est compris entre 500 - 600 lux et 2000 lux lors de journées ensoleillées où l'éclairement extérieur est de 6000 lux et plus (luxmètre Chauvin-Arnoux). Pendant les journées nuageuses et

pluvieuses l'éclairement de l'aquarium varie entre 500-600 lux et 1100 lux, alors que l'éclairement extérieur est de 5500 lux environ. La durée de l'éclairement est réglée par le soleil.

Sept larves mesurant de 20 à 24 mm de longueur, âgées de 0 à 7 jours (après l'éclosion) ont, en plusieurs fois, été placées à la lumière. Les témoins sont élevés à l'obscurité à l'intérieur de la Grotte-laboratoire. L'état des animaux en expérience est décrit lorsqu'ils ont atteint les âges de deux mois, cinq mois, six mois et demi, treize mois, vingt-deux mois, six ans et demi.

3. *Résultats des expériences.*

Deux mois. Les larves présentent la livrée grise qui était la leur au moment de l'éclosion. L'œil ne manifeste aucun signe macroscopique de changement par rapport aux témoins.

Cinq mois. La pigmentation s'accroît et l'animal qui mesure 31 mm devient gris foncé. L'œil (diamètre moyen = 357 et 329 μ) a un indice relatif de croissance égal à 1,1 % de la taille du corps. Il ne présente aucune modification histologique notable par rapport aux stades témoins correspondants conservés à l'obscurité. Les téguments sont plus minces dans l'axe de l'œil (3 couches de cellules, 33 à 46 μ) que latéralement (5 couches de cellules et 62 μ). Le pigment qui se trouve sous la basale conjonctive s'interrompt en face de l'œil. Le cristallin (diamètre moyen 93 et 103 μ, indice relatif cristallin/taille du corps = 3 et 3,3 ‰, indice relatif cristallin/œil = 28 %) est accolé au limbe scléral qui forme la dernière couche de la basale conjonctive. Le cristallin présente des cellules non différenciées, et aussi dans le nucleus primitif des figures de destruction cellulaire. La rétine entoure le cristallin.

Six mois et demi. L'animal mesure 34 mm de longueur. Les pigments noir et jaunâtre donnent une teinte générale marron-noir à la région dorsale du corps. Les pattes et la base des branchies portent un petit nombre de mélanophores.

Les téguments sont plus minces dans l'axe de l'œil (2-3 couches de cellules, 36 à 43 μ) que latéralement (59 à 75 μ). Au-dessous la basale conjonctive est peu développée. Les yeux (diamètre moyen 313 et 335 μ) ont un indice relatif de croissance égal à 0,95 et 0,98 % de la taille du corps. L'œil correspond à celui d'un animal juvénile où il serait bien développé. Il présente une chambre antérieure et une chambre postérieure, entre lesquelles se trouve le cristallin qui possède un nucleus et des fibres cristalliniennes primitives. Ce cristallin est de taille normale (diamètre moyen 93 et 96 μ, indices relatifs cristallin/corps = 2,7 à 2,8 ‰, cristallin/œil = 28 à 30 %).

Treize mois. L'animal mesure 60 mm de longueur. Les branchies, rosies par le sang, tranchent sur la couleur noire du corps. Il existe un pigment dermique noir et un autre jaunâtre-rosé. Le dessous du corps, blanc-rosé, laisse voir les viscères.

L'épiderme reste épais, avec de nombreuses cellules de Leydig, cependant la peau est légèrement plus mince dans l'axe oculaire

(118 à 122 μ) que latéralement (120 à 138 μ). La lame conjonctive dermique est peu développée et il n'y a pas encore de glandes.

L'aspect macroscopique des yeux est normal, l'œil paraît bien développé (diamètre moyen 400 et 409 μ), mais sa taille relative n'est que de 0,67 et 0,68 % de celle du corps. Les cellules visuelles assez nombreuses montrent un développement maximal pour le Protée et présentent une ébauche d'article externe. Les chambres antérieure et postérieure de l'œil sont présentes. Le limbre scléral s'accole à la base du *stratum compactum* dermique.

Par rapport à l'œil, le cristallin est de grande taille (diamètre moyen = 110 et 130 μ, taille relative = 1,8 et 2 ‰, cristallin/œil = 26 et 30 %). Il présente une « capsule » cristallinienne monoépithéliale et un nucleus (figure c, Pl. XI).

Vingt-deux mois. Le jeune animal qui mesure 76 mm de longueur présente une couleur foncée noir-bleuté. Il est conservé vivant car l'aspect macroscopique des yeux est normal.

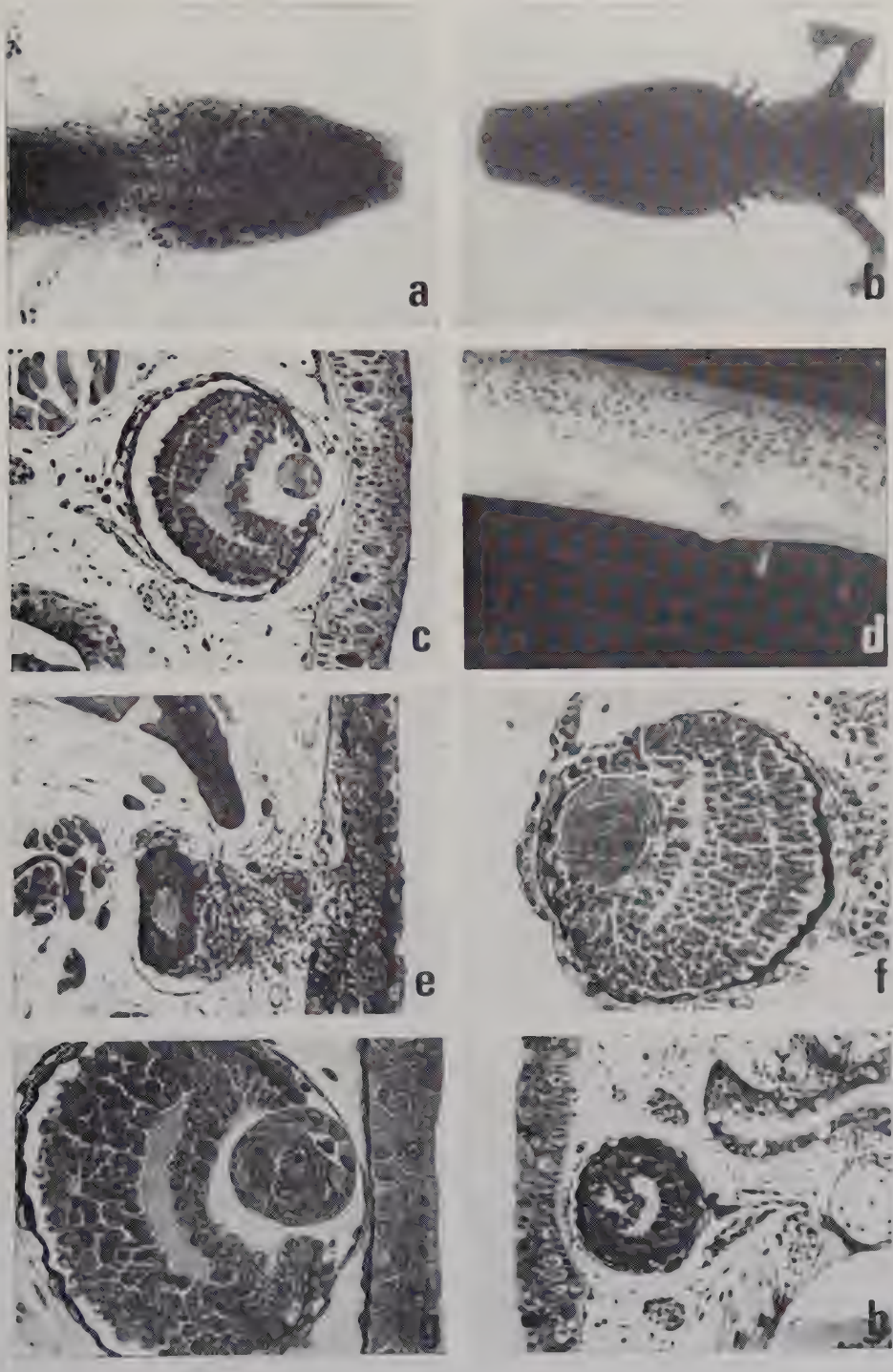
Six ans et demi. L'animal mesure 114 mm de longueur. Il est fixé au Bouin, mais l'un des deux yeux fixé au tétroxyde d'osmium est inclu à l'Epon.

L'épiderme et le derme sont plus minces dans l'axe optique (160 μ) que latéralement (200 μ) où les glandes dermiques contribuent à épaissir les téguments. Le pigment dermique est abondant sauf dans l'axe de l'œil.

L'œil (figure n° 30) se trouve sous une épaisse lame conjonctive dermique dont la sclérotique forme la strate la plus profonde. Les coupes semi-fines et les coupes à la paraffine donnent des valeurs voisines pour les dimensions des yeux (406 et 420 μ), dont la taille relative n'est égale qu'à 0,36 % de celle du corps. L'œil est entouré par un épithélium pigmentaire très chargé en grains de pigment. La rétine et les cellules visuelles sont développées de la façon habituelle chez le Protée.

PLANCHE XI.

a. — Macrophotographie de la tête d'un jeune Protée exposé à la lumière pendant vingt mois. Remarquer le peu d'importance des yeux et le développement de la pigmentation.
b. — Macrophotographie de la tête d'un Protée de 120 mm de longueur, exposé à la lumière de l'éclosion à l'âge de cinq ans.
c. — Microphotographie d'un œil de Protée exposé à la lumière pendant 13 mois. L'animal mesurait 60 mm de longueur.
d. — Macrophotographie d'un greffon oculaire de Protée, en position hétérotopique sur le flanc de l'Euprocte, 32 jours après l'implantation.
e. — Microphotographie d'une greffe oculaire de Protée dans l'orbite de l'Euprocte, dix-huit mois après l'opération.
f. — Microphotographie d'une greffe d'ectoderme de Protée, au-dessus d'une vésicule optique de Pleurodèle 40 jours après l'implantation. Remarquer la lame conjonctive entre le cristallin et l'ectoderme.
g. — Microphotographie de l'œil d'une jeune larve de 34 mm de longueur, plongée pendant cinq mois dans des solutions de thyroxine.
h. — Microphotographie de l'œil d'un jeune Protée de 40 mm de longueur, où le cristallin disparaît précocement.


a
b
c
d
e
f
g
h

Les couches plexiformes interne et externe légèrement plus étendues, un arrangement plus strict des cellules de la couche visuelle, une légère augmentation du nombre des cellules multipolaires et la présence d'un vitré pourraient être mis sur le compte de l'action de la lumière s'exerçant sur les tissus d'origine nerveuse.

Cependant le repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine existe toujours. La rétine et la rétine ciliaire restent épaisses. La sclérotique ne renferme que quelques plaquettes de cartilage. Le nerf optique sort de l'œil sans lame criblée. Ces caractères indiquent une certaine stabilité. L'épaississement des téguments qui continue, le cristallin disparu dans un œil et en voie de résorption dans l'autre (66 µ, le rapport cristallin/corps = 0,57 ‰ et le rapport cristallin/œil = 15 %), traduisent la lente poursuite de l'involution des structures d'origine épiblastique.

C. — Action de la lumière artificielle sur la régénération des yeux.

1. *Conditions expérimentales.*

Comme il a été dit plus haut, Kammerer pense que la lumière rouge est sans effet sur la pigmentation et favorise la régénération des yeux. Aussi place-t-il les animaux deux semaines à la lumière du jour et une semaine à la lumière rouge. Il obtient un effet comparable en soumettant l'animal à un éclairage exclusivement rouge.

La lumière rouge pénètre profondément dans les tissus végétaux et animaux (Mohr, 1961 ; Hollwich et Tilgner, 1961 ; Benoit, 1961 ; Benoit, Da Lage, Muel, Kordon et Assenmacher, 1966). Ces auteurs montrent que les radiations rouges de 617 à 740 mµ et tout particulièrement les longueurs d'onde de 647 mµ, pour une intensité 30 fois plus faible que celle de la lumière visible, pénètrent jusqu'à l'hypothalamus du canard et sont les plus actives sur la maturation testiculaire ou encore la fonction thyroïdienne. Ces longueurs d'ondes de 610 mµ à 640 mµ sont aussi les plus favorables à l'adaptation à l'obscurité (Connors, 1966). Par ailleurs, les pigments mélaniques ont la propriété d'être transparents dès que l'on s'écarte du spectre visible (Policard, 1957). Aussi convenait-il de ne pas négliger cet aspect de l'expérience de Kammerer.

Pour cela, nous avons aussi éclairé les animaux avec des radiations comprises dans la bande rouge du spectre.

Dans une première série d'expériences, nous avons utilisé deux lampes ordinaires à filament de tungstène de 100 watts. On sait que la courbe d'émission dans le proche infra-rouge est fonction inverse de la température du filament et par conséquent du voltage nécessaire à l'établissement de cette température.

D'après une courbe établie avec le pyromètre optique Ribaud et à l'aide d'un autotransformateur variable, nous avons ramené la température du filament à 2200° Kelvin, de façon à ce que la répartition énergétique relative soit comprise entre 800 et 1200 mµ, donc dans le rouge et le proche infra-rouge. L'absorption par l'eau atmosphérique et par l'eau de l'aquarium limite cette valeur à 1200 mµ ; l'absorption par le verre de la lampe n'intervient pas, car elle ne commence qu'à 2500 mµ (1).

Par la suite, nous avons utilisé des lampes normalement alimentées et des filtres en verre manganal (2) de 2 mm d'épaisseur. La courbe de transmissions est comprise entre 800 et 1200 mμ. Cependant, dans la Grotte-laboratoire les différences de températures entre les deux faces du verre ont rapidement provoqué des ruptures, aussi avons-nous adopté le tube fluorescent rouge, à énergie spectrale maximale comprise entre 600 et 700 mμ. Pour l'éclairement normal nous avons utilisé un tube fluorescent type « lumière du jour ».

L'éclairement est réglé par un combinateur à cycle constant. Cet éclairement est d'abord de 7 jours en lumière rouge, puis 15 jours en lumière blanche. Le rythme d'éclairement est ensuite modifié et réglé à raison de 8 heures en lumière rouge, 4 heures en lumière rouge et lumière blanche et 10 heures de repos à l'obscurité. Actuellement les animaux sont éclairés 16 heures 30 en lumière rouge et laissés 7 heures 30 au repos, à l'obscurité.

L'aquarium de 70 × 30 cm est disposé au-dessous de la source lumineuse. La température de l'eau varie entre 11,75 et 12,25°C.

Les jeunes larves sont progressivement amenées à un niveau d'éclairement qui est compris entre 20 et 40 lux en lumière rouge et 100 à 200 lux en lumière blanche.

2. *Résultats.*

A plusieurs reprises, neuf très jeunes larves de 22-24 mm de longueur sont placées dans l'aquarium éclairé. Trois ont péri accidentellement, le sort des six autres est décrit ci-dessous.

Deux mois. Les larves mesurent 30 mm environ. La tête et la région dorsale du corps sont pigmentées, les yeux sont noirs.

Trois mois. Un animal mesurant 33,5 mm est sacrifié. Il est très pigmenté. Les téguments comportent trois couches de cellules et sont plus minces dans l'axe optique (22 à 45 μ) que latéralement (56 à 75 μ). Le pigment sous-ectodermique existe dans l'axe de l'œil.

Il n'y a pas de modification macroscopique de la région oculaire. L'œil s'enfonce dans l'orbite et se situe à 12-14 μ de la base des téguments. Les yeux mesurent 390 et 409 μ, la taille relative est égale à 1,1 et 1,2 % de celle du corps. Les cellules visuelles sont alignées. On distingue des prolongements externes appartenant au stade (A) de Lévi et aussi des expansions externes appartenant au stade (B). Le nerf optique a un diamètre moyen de 17-19 μ.

Les cristallins mesurent 98 et 113 μ (le rapport cristallin/corps = 2,9 et 3,4 ‰, le rapport cristallin/œil = 25 et 28 %). Le cristallin présente une enveloppe mono-épithéliale et un nucleus renfermant des figures de destruction cellulaire. Il est accolé à la rétine.

Six mois. L'animal est moyennement pigmenté. Il mesure 35 mm de longueur. Les téguments sont constitués de 3 couches de cellules et sont plus minces dans l'axe optique (54-55 μ) que latéralement (118 μ). Les yeux sont très noirs et la tache blanche du cristallin est

(1) Ces renseignements nous ont été communiqués par la Société Philips.
(2) Société Sovirel.

apparente. La taille de l'œil est normale (313 μ, le rapport œil/corps = 0,94 %). La rétine possède une limitante externe nette. La couche des cellules ganglionnaires ne comprend qu'une à deux rangées de cellules. Le nerf optique mesure 16 à 18 μ de diamètre. Les cellules visuelles, nombreuses, sont peu développées. Le vitré est important et présente des fibres zonulo-vitréennes. La rétine ciliaire est peu épaisse.

En revanche deux caractères sont moins positifs : le cristallin est de taille moyenne (85 et 88 μ, le rapport cristallin/corps = 2,2 et 2,4 ‰, le rapport cristallin/œil = 26 à 28 %) et l'œil s'enfonce dans l'orbite (42-44 μ) alors que les téguments s'épaississent.

Six mois et demi. L'animal ne mesure que 30 mm. La région dorsale du corps et le dessus des branchies sont pigmentés.

Dans l'axe de l'œil où leur épaisseur est de 18 à 20 μ, comme latéralement où ils sont plus épais (30 à 33 μ), les téguments ne comportent que deux couches de cellules.

L'épithélium pigmentaire est chargé en pigment. L'œil présente un limbe scléro-cornéen et un vitré, mais il reste de faible taille (252 et 254 μ, le rapport œil/corps = 0,84 %).

Le cristallin est plus grand (98 et 105 μ, le rapport cristallin/corps = 2,5 à 2,6 ‰, le rapport cristallin/œil = 29 à 31 %), mais son nucleus renferme des figures de lyse.

Cet individu est caractérisé par la présence, dans la rétine ciliaire ventrale, d'une accumulation de grains de pigment dans des cellules hyperplasiées. Après dépigmentation et coloration au Bleu alcian-P.A.S., les cellules se révèlent alcianophiles.

Neuf mois. Le jeune animal mesure 46,5 mm. Il est très pigmenté et de couleur bleu-noir, sauf le museau et les pattes.

Les téguments sont plus minces dans l'axe de l'œil (3 à 4 couches de cellules, 65 à 75 μ) que latéralement (90 à 100 μ) où ils renferment de nombreuses cellules de Leydig.

L'œil est bien visible et sa taille est comprise entre 350 et 360 μ, mais il n'est égal qu'à 0,75 et 0,77 % de la taille du corps. Les cellules visuelles sont nombreuses. La couche des cellules ganglionnaires est réduite à une ou deux épaisseurs de cellules. La rétine ciliaire et le vitré sont moyennement développés.

Les cristallins mesurent 90 et 108 μ (le rapport cristallin/corps = 1,9 à 2,3 ‰, le rapport cristallin/œil = 27 à 30 %).

Cinq ans. Deux exemplaires ont été conservés cinq années à la lumière. Ils mesurent 108 et 120 mm de longueur. Leur coloration foncée leur donne l'aspect de petits *Necturus*, encore plus foncés peut-être, car ils sont bleu-noir (nos 546-541 et 551 dans le code de Séguy, 1936). Ils sont entièrement bleu-noir y compris la tête, le dessus des branchies et même les pattes, à l'exception des doigts qui restent jaune clair. La région ventrale est également pigmentée.

La région oculaire ne présente rien de particulier car la peau est continue et passe au-dessus de l'œil. Ces animaux n'ont pas été sacrifiés afin de prolonger l'expérience.

D. — Discussion et conclusions.

Dans les expériences décrites ci-dessus la taille des yeux s'inscrit souvent dans la limite supérieure de celle qui est habituellement observée pour ces stades, aussi la possibilité de l'action de la lumière sur les yeux intervenant directement, ou par l'intermédiaire de l'organisme, ne peut-elle être rejetée.

Cependant, la taille des yeux ne dépasse pas la taille maximale observée normalement chez le Protée (470 à 520 μ). Les modifications positives enregistrées au niveau de la taille de l'œil, des couches plexiformes, des cellules de la rétine et du vitré peuvent entrer dans le cadre des variations individuelles.

Par ailleurs, la rétine reste épaisse, l'épiderme continue à s'épaissir et acquiert un derme conjonctif. Le cristallin poursuit également sa résorption et peut disparaître.

Ces résultats rappellent ceux obtenus en exposant de jeunes *Typhlotriton spelaeus* à la lumière (Noble et Pope, 1929). La dégénérescence est freinée au niveau des paupières qui ne se soudent pas comme elles le font après la métamorphose, mais « in experiments with open lids, retinas are distinctly degenerate ». On a trouvé dans la nature des animaux métamorphosés possédant des paupières non soudées et une rétine complète.

Tous ces faits montrent l'importance que peuvent prendre les variations individuelles d'organes en état d'instabilité, phénomène souligné, par ailleurs, par Cuénot (1921) en ce qui concerne les yeux.

III. — Perception de la lumière par le Protée.

Il n'est sans doute pas hors de propos de rappeler très brièvement les quelques travaux expérimentaux que nous connaissions sur la vision et la perception de la lumière par le Protée. Dubois (1890, 1892) prend des animaux dont les yeux sont recouverts d'un mélange de gélatine et de noir de fumée (et non de glycérine et de noir de fumée comme on le dit souvent). Les animaux sont illuminés et, en comparant leur réaction à celle de témoins, l'expérimentateur conclut que les yeux et la peau sont sensibles à la lumière. La sensibilité des yeux serait deux fois supérieure à celle de la peau.

Voulant vérifier les expériences précédentes, Hawes les reprend en 1946. Ignorant le travail de Benedetti, Hawes s'assure tout d'abord de l'existence du nerf optique. Puis il colle de minuscules lunettes, les unes en papier perforé, les autres en cuir noir, sur des Protées. Après une accoutumance de deux jours, il utilise comme test la réaction photonégative des animaux qu'il nomme « turning response ».

Il mesure le temps de réponse à une violente illumination. Ses résultats contredisent ceux de Dubois, car il conclut qu'il n'y a guère de différence entre les réactions des animaux « aveuglés » et celles des animaux de contrôle. Ses chiffres montreraient même que quatre animaux « aveuglés » sur cinq présentent des réactions plus rapides que les animaux de contrôle ! Hawes pense que si quelque fonction peut être attribuée aux éléments visuels, son effet maximum est plus faible que l'effet total produit par les récepteurs cutanés.

Plus récemment Gogala, Michieli et Zener (1965) ont procédé à la première investigation électrophysiologique de l'œil du Protée. Ils détectent des électrorétinogrammes miniatures lorsque l'œil du Protée est stimulé par des éclairs lumineux très intenses. De ce fait, ils concluent qu'un certain nombre de cellules rétiniennes est encore capable de répondre à la lumière. Néanmoins, pour eux, il semble peu probable que l'œil puisse fonctionner comme un organe photorécepteur.

Les résultats des auteurs précédents et une longue observation des animaux en élevage permettent de penser que le Protée, en plus du sens visuel, est doté d'un « sens dermatoptique généralisé » tel qu'il est défini par Dubois (1892) et Viaud (1960). Ce sens se retrouve chez un certain nombre d'organismes aquatiques (Millot, 1957) dont, *Necturus* voisin du Protée (Pearse, 1910 ; Palmer, 1912). Thinès (1953) décrit ce sens dermatoptique chez un poisson aveugle *Caecobarbus geertsi,* mais pense (1960) que les régions diencéphalique, épiphysaire et hypothalamique, sont également sensibles à l'action de la lumière.

Il est probable qu'il en est de même chez le Protée où sens dermatoptique, épiphyse, hypothalamus et rétine peuvent jouer le rôle de photorécepteurs.

Il reste à connaître le rôle qualitatif et quantitatif que jouent l'œil, les téguments, l'épiphyse ou l'hypothalamus du Protée dans la perception de la lumière, ainsi que les conséquences physiologiques que, par leur intermédiaire, la lumière pourrait produire dans l'organisme.

Chapitre XII.

RELATIONS ENTRE L'HÔTE ET LE DÉVELOPPEMENT DES YEUX.

I. —Introduction.

Pour connaître les relations qui existent entre l'hôte et le développement des yeux ainsi que pour éprouver les potentialités d'adaptation et de différenciation de l'ébauche oculaire dans un milieu nouveau, l'embryologie expérimentale dispose de méthodes permettant d'isoler l'organe, et d'analyser ainsi ses potentialités indépendamment du reste de l'organisme.

La méthode la plus adaptée est la culture organotypique « *in vitro* ». C'est à elle que nous nous sommes adressé tout d'abord, car elle a déjà permis de suivre l'auto-différenciation de la vésicule optique de quelques espèces animales.

Après essais de milieux de culture divers, tels que ceux de Foote et Foote (1961), la méthode de culture qui s'est avérée la plus favorable est une méthode dérivée de celle de Wolff et Haffen (1952). Le milieu sur lequel est déposé l'explant comporte :

— solution de gélose contenant 1 % de Bactoagar dans le liquide de Holtfreter ..... 5 parties
— extrait d'embryons de poulet de 7 jours dilué à 50 % dans le liquide de Holtfreter ..... 3 parties
— liquide de Holtfreter (sans bicarbonate) + Elcosine Ciba à raison de 0,5 à 1 g par litre ..... 7 parties

On peut utiliser aussi un milieu de consistance plus ferme mais l'explant est alors plongé dans la solution de Holtfreter.

Les opérations sont réalisées stérilement dans des godets à micrographie lutés à la paraffine.

Les cultures d'œil de Protée ont été conservées à 14°C plus de 15 jours, avec un repiquage sur milieu frais ; néanmoins, la durée de conservation des cultures n'est pas encore suffisante car les étapes de l'organogenèse qui nous intéressent nécessiteraient deux à trois mois de culture. Quoi qu'il en soit, cette expérience a montré que la méthode de culture organotypique est applicable à la culture d'or-

ganes de Protée et qu'elle sera, après amélioration, une méthode de choix quand il s'agira de préciser « *in vitro* » le rôle de divers facteurs sur la différenciation.

II. — Greffes xénoplastiques.

A. — Introduction.

Méthode usuelle de l'embryologie, la greffe xénoplastique permet d'isoler l'organe de son milieu et de le transplanter « *in vivo* » sur un hôte choisi parmi les espèces appartenant à un genre différent et présentant des caractères favorables.

En ce qui concerne l'étude du développement de l'œil du Protée, notre but est de suivre, après la détermination des ébauches, le développement de l'œil transplanté sur un hôte dont les yeux se développent normalement. Inversement, nous nous proposons de suivre le développement d'un œil étranger sur le Protée.

Ces expériences devraient permettre de reconnaître une éventuelle influence de l'hôte sur la régulation du développement de l'œil, et à plus forte raison de connaître si par son intermédiaire les facteurs externes peuvent agir sur ce développement progressif, ou involutif.

Lopashov (1963) admet que, quand des yeux ou des parties d'yeux embryonnaires sont greffés sur un autre embryon, la plupart des conditions d'environnement par rapport à l'organisme restent les mêmes. Ceci peut être vrai, en ce qui concerne les greffes homoplastiques ou hétéroplastiques entre espèces voisines, mais ne l'est plus quand il s'agit d'espèces appartenant à des familles différentes d'Urodèles : des Proteidae animaux cavernicoles vivant à l'obscurité et dont le développement oculaire est de type dégénératif d'une part, et des Salamandridae formes parfaitement oculées et vivant à la lumière d'autre part.

Dans ce cas, le milieu fourni par l'hôte est manifestement différent, anatomiquement et physiologiquement, de celui du donneur. Il permet de suivre le devenir du greffon dans des conditions différentes de celles qui étaient normalement les siennes.

B. — Techniques opératoires.

Les techniques utilisées sont les techniques de l'embryologie expérimentale qui s'appliquent aux greffes d'ébauches d'organes.

Les embryons de Protée sont maintenus à des températures inférieures à 15-16°C (température optimale 8-12°C) dans des bouteilles isolantes et dans des réfrigérateurs. Dans la mesure du possible les chocs thermiques néfastes leur sont évités. Les dernières opérations ont été réalisées à l'aide d'une platine adaptée sur le microscope binoculaire et refroidie à 12°C par une circulation de liquide réfrigéré ; cette platine, d'un fonctionnement simple a pour but de suppléer à l'absence de climatisation, la température de la pièce étant de 20 à 25°C (Durand, 1970).

Après dégangage à la pince et déchorionnage des œufs dans des coupelles à fond de paraffine noire, les embryons sont lavés dans deux bains de liquide de Holtfreter stérile dilué au 1/10.

Les embryons sont utilisés aux premiers stades du bourgeon caudal. Cependant quelques embryons de Protée sont un peu plus âgés (bourgeon caudal moyen) et présentent après dégangage des mouvements réflexes de torsion sous le faisceau lumineux d'éclairage ; aussi sont-ils anesthésiés au MSS 222 : Tricaïne méthane sulfonate, dilué à raison de 1/4000 dans le liquide de Holtfreter.

Les embryons de Pleurodèle, d'Euprocte et les divers hôtes qui sont utilisés au stade bourgeon caudal très jeune n'ont pas besoin d'être anesthésiés.

Les opérations sont conduites dans le liquide de Holtfreter (sans bicarbonate de sodium) autoclavé et additionné d'un sulfamide, l'Elcosine Ciba, à raison d'un demi-gramme par litre de solution. L'Elcosine est connue comme un sulfamide bien toléré, à action polyvalente.

Lors de la dernière série d'explantations, la firme Ciba ne fournissant plus de sel sodique d'Elcosine en ampoule, nous avons adopté le mode de préparation suivant (communication personnelle de F. Gasser) : le sel d'Elcosine (sulfate) est mis en solution dans la soude $\frac{N}{1}$ à raison de 1 gr pour 5 cc. Le pH supérieur à 12 est ramené aux environs de 9 à l'aide de ClH $\frac{N}{1}$. Cette solution est utilisée à raison de 0,5 gr d'Elcosine par litre de liquide de Holtfreter.

La streptomycine (Diamant) et la spécilline G (Spécia) ont aussi été utilisées à raison de 0,025 mg de sulfate de streptomycine et 1000 Unités Internationales de pénicilline par litre de solution de Holtfreter.

Les instruments sont les instruments usuels : brucelles n° 5, Pascheff Wolff, microscalpel d'ophtalmologiste, boucles et bistouris en fil de platine. Le transport des embryons se fait dans des pipettes coudées, à l'extrémité rodée. Les coupelles opératoires ont un fond de pâte à modeler dans laquelle on creuse des logettes à l'aide de baguettes de verre terminées par une boule.

Les greffons sont maintenus à l'aide de cavaliers de verre. Un certain temps après l'opération, les embryons sont replacés dans la solution de Holtfreter diluée au 1/10, puis dans de l'eau karstique filtrée ou de l'eau d'Evian.

Le liquide qui s'avère le meilleur pour la conservation des embryons de Protée est l'eau de grotte filtrée sur filtre Seitz. Les caractéristiques principales de cette eau sont les suivantes : pH = 7,5 à 8, ρ à 20° = 3000 à 3100 Ω - cm, 0^2 dissous = 8 à 10 mg/litre, dureté calcique = 130 à 170 mg/litre exprimée en mg/litre de $CaCO_3$, dureté totale = 240 à 300 mg/litre exprimée en mg/litre de $CaCO_3$.

C. — Matériel.

Nous avons utilisé pour les greffes hétéro-spécifiques les espèces d'Urodèles dont nous avons pu nous procurer les embryons aux premiers stades du bourgeon caudal.

Ce sont :

— trois tritons : *Pleurodeles waltlii* Michahelles.
Triturus marmoratus Latreille.
Triturus helveticus Razoumowsky.
— l'Axolotl néoténique, *Ambystoma mexicanum* Shaw.
— l'Euprocte des Pyrénées, *Euproctus asper* Dugès.

Les Protées, *Triturus helveticus, Triturus marmoratus* et les Euproctes ont été élevés au Laboratoire souterrain. Les embryons de Pleurodèle, les Axolotls et quelques Euproctes proviennent des élevages du Laboratoire de Biologie générale de l'Université de Toulouse.

Nous ne reviendrons pas sur les techniques, maintenant classiques d'obtention des pontes et de conservation des œufs.

Le plus difficile pour nous a toujours résidé dans l'obtention synchrone des stades embryonnaires des Urodèles épigés et du Protée.

Nous avons de plus rencontré quelques difficultés :

a) les vitesses de croissance des embryons de ces Urodèles sont très différentes de celles des embryons de Protée ;

b) la taille des différents embryons est très disproportionnée : les embryons de Protée sont environ dix fois plus gros que les embryons de Pleurodèle et n'ayant pas un rythme de croissance aussi rapide que celui de l'hôte, le greffon Protée est au départ toujours trop important, tandis qu'il est très petit à la fin du développement ;

c) le temps de cicatrisation de la plaie, relativement court chez les Urodèles, est chez le Protée de l'ordre de 48-72 heures minimum (à 15°C environ).

D. — Choix de l'hôte.

L'objet de ce travail préliminaire a été de trouver des donneurs et des hôtes ayant quelque « compatibilité » ou tolérance interspécifique, pour donner ou pour recevoir des greffons qui puissent survivre chez le Protée et inversement.

1. *La greffe* xénoplastique entre le Protée et les trois espèces suivantes : *Ambystoma mexicanum* (néoténique), *Triturus helveticus, Triturus marmoratus,* n'a pas donné de résultat satisfaisant en ce qui concerne l'ébauche oculaire. Huit explantations ont été réalisées.

— Deux sont des greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ébauches oculaires de Protée sur le flanc de l'Axolotl. Après un début de remplacement de l'ectoderme du greffon par l'ectoderme de l'hôte (8-9 jours), vers le 13-14e jour se produisent des phénomènes de rejet intéressant le greffon indifférencié, qui forme une boule renfermant du vitellus et du pigment.

— Une est une greffe xénoplastique hétérotopique de l'ébauche du membre antérieur du Protée sur le flanc de l'Axolotl ; le greffon est rejeté.

— Deux sont des greffes xénoplastiques homotopiques d'ébauches oculaires d'Axolotl sur le Protée ; le greffon ne se cicatrise pas, il est rejeté vers le 8e jour.

— Une est une greffe xénoplastique hétérotopique du champ des branchies de l'Axolotl sur le flanc du Protée ; on n'observe pas de cicatrisation et le rejet se manifeste avant le 8e jour.

— Une est une greffe xénoplastique hétérotopique de l'ébauche oculaire de *Triturus helveticus* sur le flanc du Protée ; le greffon est rejeté vers le 7e jour.

— Enfin une greffe xénoplastique hétérotopique de l'ébauche oculaire de *Triturus marmoratus* sur le flanc du Protée a aussi été tentée ; le greffon se nécrose en 6-7 jours.

En résumé, on observe des phénomènes de rejet dans tous les cas. Le greffon ne survit pas et se nécrose en 8 à 13 jours. On peut cependant observer le développement des branchies et quelques phases de celui de l'ébauche de l'œil étranger explanté sur le Protée. Ces réactions d'intolérance, si elles suivent le même processus, sont plus brutales que celles des greffons de *Pleurodeles* ou de *Triturus alpestris* sur l'Axolotl (Houillon, 1967).

2. *La greffe* xénoplastique entre le Protée et les deux espèces suivantes, *Pleurodeles waltlii* et *Euproctus asper* donne des résultats plus satisfaisants.

La transplantation de tous les organes n'a pas été envisagée, toutefois on peut dire que la transplantation orthotopique et hétérotopique des organes embryonnaires suivants : ébauches optiques, ébauches olfactives, système nerveux, ébauche des balanciers, queue, est possible entre le Protée et *Pleurodeles waltlii* ou *Euproctus asper*. Cette affirmation semble valable au moins jusqu'à la métamorphose du Pleurodèle ou de l'Euprocte. Ces premiers résultats montrent les possibilités qu'offrent l'étude des greffes xénoplastiques, entre le Protée et d'autres Urodèles.

Il faut souligner que le contrôle normal de telles expériences d'embryologie ne dure habituellement guère plus de 16 à 38 jours (Lopashov, 1963). Nous avons conservé les animaux au minimum un mois, le plus souvent deux mois, et quelquefois un an et demi, en raison de l'extrême lenteur du développement du Protée et de ses ébauches. Il convient de tenir compte, par ailleurs, du retard dû au choc opératoire ; comme le rappelle Lopashov (1963) : « le développement des ébauches explantées est plus long que celui des ébauches normales ».

E. — Expérience témoin.

Dans les conditions expérimentales précédemment définies, nous avons procédé à une série d'expériences témoins. Il s'agit de greffes autoplastiques d'ébauches oculaires de Pleurodèles transplantées en position hétérotopique sur le flanc d'un embryon bourgeon caudal de la même espèce. Sur neuf transplantations, on constate, 11-13

jours après l'opération (à 18-20°C), que dans huit cas le greffon s'est différencié et que l'œil est visible sur le flanc de l'hôte. L'examen histologique montre que le nerf optique rejoint une zone chiasmatique nerveuse diencéphalique, qui s'est développée à partir de l'ébauche, ainsi que le cartilage orbitaire et les autres annexes de l'œil.

F. — Bilan des greffes xénoplastiques entre le Protée, l'Euprocte et le Pleurodèle (à 12-18°C).

1. Greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ébauches diverses. Huit greffes ont été réalisées dont six sont bien acceptées par l'hôte.

a) Ebauche du membre de Protée greffée sur le flanc du Pleurodèle : 1 transplantation conservée 24 jours.

b) Ebauche de la queue du Protée greffée sur le flanc du Pleurodèle : 3 transplantations, dont une réussie, conservée 59 jours.

c) Ebauche des balanciers du Pleurodèle greffés sur le Protée : 1 transplantation qui permet de suivre en 18 jours le développement et la régression des balanciers.

d) Ebauche olfactive du Protée greffée sur le flanc du Pleurodèle : 3 transplantations, conservées de 18 jours à 2 mois. L'ébauche s'auto-différencie et s'organise très vite en organe olfactif. Le sac olfactif peut nouer des relations, d'une part, avec l'extérieur soit directement, soit par l'intermédiaire de l'uretère primitif, d'autre part avec le tube digestif, de la même façon que les choanes se mettent en rapport avec la cavité buccale.

2. Greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ébauches oculaires du Protée sur le flanc du Pleurodèle ou de l'Euprocte : six greffes conservées entre 18 jours et 2 mois.

3. Greffes xénoplastiques hétérotopiques de la vésicule optique primaire du Pleurodèle sur le flanc du Protée : 5 transplantations conservées entre 18 et 34 jours.

4. Greffes xénoplastiques homotopiques d'ébauche oculaire du Protée sur le Pleurodèle ou l'Euprocte : 9 greffes conservées de 30 jours à un an et demi.

5. Greffes xénoplastiques homotopiques d'ébauche oculaire de Pleurodèle ou d'Euprocte dans l'orbite du Protée : 17 transplantations conservées de 1 mois à un an et demi.

6. Echanges xénoplastiques homotopiques ou hétérotopiques pour l'étude de l'auto-différenciation.

a) Etude du pouvoir inducteur de la rétine du Protée : 4 transplantations dont 3 réussies et conservées de 20 jours à 3 mois et demi.

b) Etude de la compétence de l'ectoderme du Protée : 42 transplantations. Dans 33 de ces transplantations le greffon a été accepté par l'hôte et a été correctement placé au-dessus de la vésicule optique

étrangère ou au-dessous de l'ectoderme du Protée. La conservation a été de 17 à 103 jours.

III. — Relations entre l'hôte et le développement des yeux.

Après opération, les animaux sont conservés dans une cave obscure du laboratoire, à une température comprise entre 12 et 18°C.

A. — Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée sur un hôte étranger.

1. *Greffes xénoplastiques hétérotopiques.*

a. Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée sur le flanc du Pleurodèle.

Trois greffes ont été tentées.

1) La première greffe ne donne pas d'indication. Le greffon est perdu le 4e jour lorsque les cellules s'exfolient.

2) La deuxième greffe a été fixée après un mois et demi. Elle montre que le greffon s'auto-différencie, tout d'abord, comme chez le Protée témoin. Il est facile de suivre cette évolution, car la couleur du greffon tranche sur les téguments plus pigmentés de l'hôte. Après le 20e jour, le greffon semble disparaître. Cette particularité conduit à examiner le donneur : ce dernier reste borgne ce qui prouve que le greffon a été correctement prélevé.

3) La troisième transplantation après deux mois donne des résultats semblables.

L'examen histologique montre que les ébauches oculaires du Protée sont profondément enfoncées dans les tissus de la cavité abdominale. Le développement de ces ébauches est moindre que chez les Pleurodèles témoins ; elles constituent seulement une vésicule oculaire primaire formée de tissus nerveux peu différenciés.

Lors de la transplantation, un fragment de l'ébauche olfactive a été prélevé avec l'ébauche oculaire. On assiste au développement concurrentiel des deux ébauches. Les sacs olfactifs se développent parfaitement, avec une narine qui s'ouvre à l'extérieur, et, dans un cas, le choane s'est ouvert dans le tube digestif.

Ces deux transplantations, si elles ne montrent qu'un développement très réduit des ébauches optiques par rapport à celles des témoins, ont le mérite d'indiquer que le pouvoir d'auto-régulation de la vésicule optique primaire du Protée est considérablement plus faible que celui de l'ébauche olfactive.

b. Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée sur le flanc de l'Euprocte.

Trois greffes ont été pratiquées (figure d, planche XI).

1) La première est conservée 21 jours. Le greffon du Protée n'a pas le temps de se différencier. Les téguments du Protée restent plus

épais que l'ectoderme de l'hôte. Au-dessous, dans la cavité abdominale bourrée de vitellus, on remarque une rétine et un cristallin rudimentaires.

2) La seconde est conservée 32 jours. Le greffon est accepté et visible jusqu'au 19e jour où l'œil se pigmente. Le greffon tranche sur les téguments de l'hôte ; il est sur le point d'être rejeté. La rétine s'est développée de façon atypique et l'œil demeure très rudimentaire.

3) Dans la troisième transplantation conservée 39 jours, le greffon est visible jusqu'au 8e jour, puis il s'enfonce sous les téguments et reste rudimentaire.

c. Résumé de l'expérience.

L'œil du Protée greffé sur le flanc de l'Euprocte ou du Pleurodèle ne se développe que très faiblement.

2. *Greffes xénoplastiques homotopiques.*

a. Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée dans l'orbite du Pleurodèle.

Les vésicules optiques de l'embryon de Protée ont été explantées à l'état de vésicule optique primaire, sauf deux qui l'ont été au stade de vésicule optique secondaire.

Cinq transplantations ont été pratiquées.

1) La première transplantation est purement négative car le greffon n'adhère pas.

2) La deuxième transplantation a été conservée deux mois. Le greffon de Protée a été involontairement transplanté sans son épithélium pigmenté ; en association avec l'œil du Pleurodèle en voie de régénération, il a donné une chimère. Le greffon est entouré par l'épithélium pigmenté de l'hôte et semble avoir servi de base à la construction d'un œil nouveau où l'on retrouve quelques traces de la rétine du Protée. Le reste de l'œil (avec des cellules visuelles développées, les enveloppes et le cristallin) provient des tissus du Pleurodèle. Cette expérience, si elle était reprise en marquant les tissus du greffon, permettrait de connaître quelle est l'influence de l'épithélium pigmentaire et du mésenchyme dans la construction de l'œil du Protée.

3) Troisième transplantation. La vésicule oculaire primitive du Protée a été transplantée sans son ectoderme et recouverte par un volet d'ectoderme provenant du flanc d'un autre Pleurodèle. A trois mois, le greffon s'est modérément développé et pigmenté. Un petit cristallin se forme à partir des tissus du Pleurodèle ; tout contre le greffon, l'œil du Pleurodèle régénère et se développe.

La différenciation du greffon est plus faible et moins rapide que celle de l'œil du Pleurodèle en voie de régénération.

4) Quatrième transplantation. Transplanté avec son ectoderme, l'œil est visible pendant quelques temps et un cristallin se forme.

Quinze jours à un mois plus tard, l'œil est moins apparent et l'orbite du Pleurodèle se déprime à la façon de l'orbite des animaux microphtalmes.

Après trois mois, l'épithélium du Protée est remplacé par de l'ectoderme du Pleurodèle. On retrouve un œil de Protée réduit, mais avec un petit cristallin et entouré de son épithélium pigmenté. Très enfoncé dans l'orbite, il est situé à proximité du foramen optique.

5) Cinquième transplantation. Après transplantation, l'ébauche oculaire du Protée située dans une dépression de l'orbite ne se développe pas plus qu'un œil de Protée normal. Au début du développement, on note une induction de troisième ordre dans l'ectoderme du Pleurodèle qui devient légèrement transparent et perd son pigment dans l'axe de l'œil. Au point de vue histologique, le greffon est comparable à un œil normal de Protée, avec cristallin, rétine et enveloppes pigmentées.

Remarque :

Ces greffes indiquent que, situé dans une dépression de l'orbite et enfoncé dans les tissus, l'œil greffé ne se développe guère par rapport aux témoins Pleurodèle et ne donne qu'un œil faiblement différencié, au maximum comparable à un œil de Protée normal.

b. Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée dans l'orbite de l'Euprocte.

Quatre transplantations (figures d et f, planche XII) sont effectuées.

1) Première greffe. L'ébauche oculaire du Protée disparaît dans l'orbite de l'hôte après une dizaine de jours.

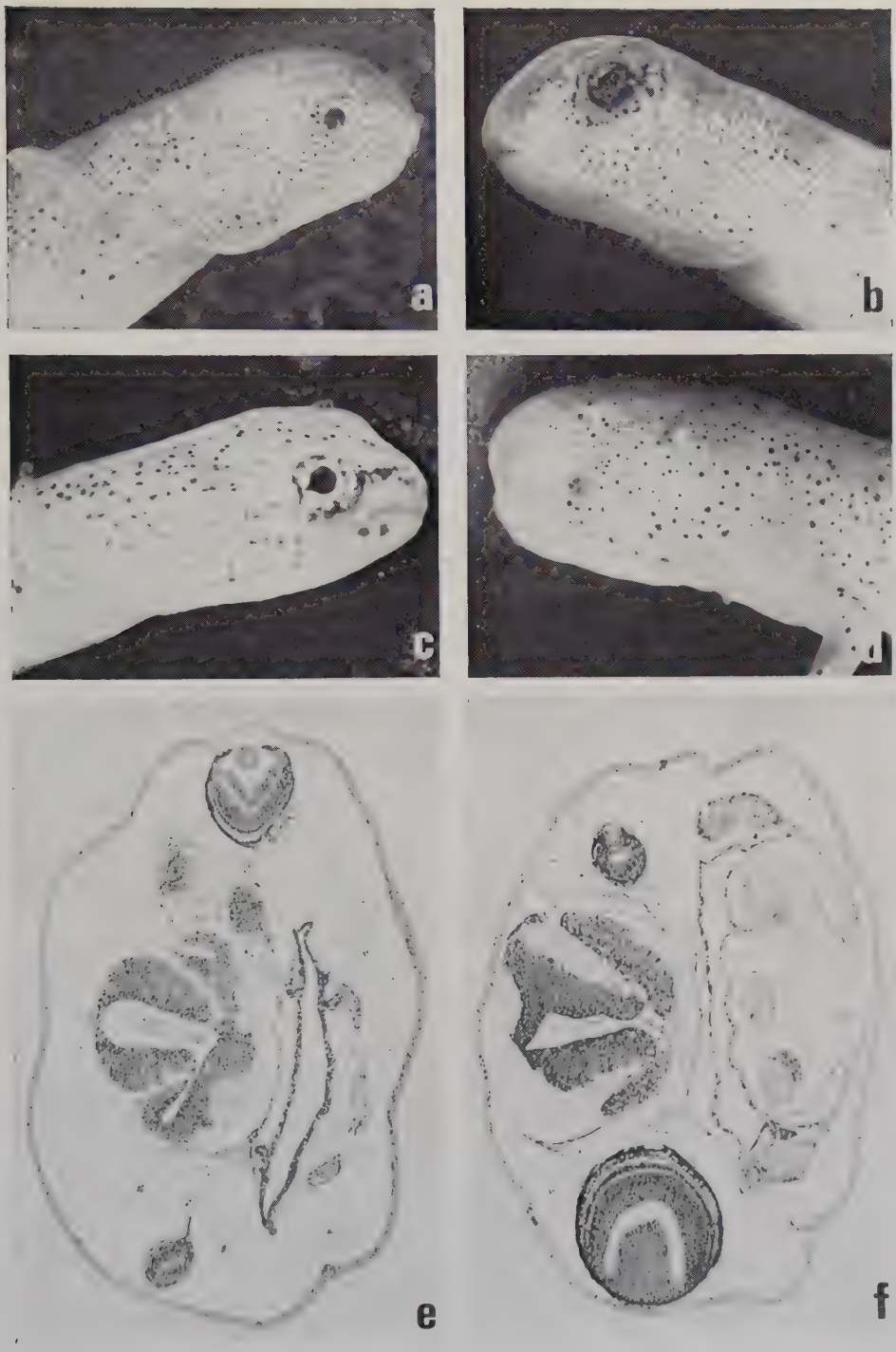
A 33 jours, les téguments de l'Euprocte ont recouvert le greffon puis les tissus nerveux rétiniens sont captés pour constituer une zone diencéphalique accessoire soudée à la région supérieure du diencéphale de l'hôte. On remarque les cellules visuelles de type Protée qui se trouvent dans la lumière du ventricule.

2) Deuxième greffe. Cette transplantation est conservée 37 jours. L'ébauche oculaire du Protée semble suivre un développement nor-

---

PLANCHE XII.

a. — Macrophotographie de la tête d'une larve de Protée de 27 mm de longueur.
b. — Macrophotographie de la tête d'une larve de Protée de 27 mm de longueur, portant un œil d'Euprocte.
c. — Macrophotographie de la tête d'une larve d'Euprocte de 19 mm de longueur.
d. — Macrophotographie de la tête d'une larve d'Euprocte de 19 mm de longueur, hôte d'un œil de Protée.
e. — Microphotographie de la greffe d'un œil d'Euprocte dans l'orbite du Protée, 33 jours après l'opération.
f. — Microphotographie de la greffe d'un œil de Protée dans l'orbite de l'Euprocte, 37 jours après la transplantation.


a
b
c
d
e
f

mal. Les téguments de l'hôte ont remplacé l'ectoderme du Protée. Ils ne présentent pas de pigment dans l'axe optique, mais sont plus épais qu'au-dessus de l'œil de l'Euprocte où ils forment une cornée.

L'œil greffé est enfoncé dans les tissus de l'orbite. Le cristallin, le nerf optique et les autres structures de l'œil sont développés comme chez le Protée. Les muscles oculaires s'attachent à la paroi du crâne.

3) Au stade bourgeon caudal débutant l'Euprocte a reçu une ébauche oculaire de Protée. Elle semble se développer, mais à 39 jours l'ectoderme de l'Euprocte a remplacé l'ectoderme du Protée et ne donne pas de cornée. La masse nerveuse de l'ébauche oculaire reste peu différenciée, elle est accolée au diencéphale de l'hôte.

4) Quatrième greffe. L'ébauche oculaire du Protée poursuit son développement et se pigmente. A un an et demi, l'orbite de l'Euprocte, qui mesure alors 72 mm, est déprimée et le greffon recouvert par les téguments de l'hôte n'est plus visible. Ces téguments comprennent des cellules originaires de l'Euprocte, mais aussi des cellules provenant du greffon. La vésicule optique greffée persiste sous la forme d'une masse rétinienne avec ses couches plexiformes. Elle est entourée par un épithélium pigmenté et par une sclérotique fibreuse.

3. *Résumé.*

Les ébauches oculaires de Protée transplantées sur le flanc ou dans l'orbite du Pleurodèle ou de l'Euprocte ne connaissent pas un sort très favorable.

Le plus souvent, le greffon ne se développe guère et reste enfoncé dans les tissus de l'hôte.

Dans le cas le meilleur il ne se développe pas plus que ne se développe l'œil normal du Protée.

Lorsque le greffon se trouve explanté avec une autre ébauche telle que l'ébauche olfactive, il reste à l'état réduit alors que l'ébauche olfactive se développe normalement.

Le greffon se trouve parfois en compagnie de l'œil de l'hôte. Cet œil régénère et se développe rapidement. L'œil de Protée greffé peut alors être utilisé par l'œil de l'hôte en voie de régénération ou même par le système nerveux diencéphalique de ce dernier.

4. *Conclusions.*

Après transplantation sur un hôte étranger, le pouvoir d'autodifférenciation de l'ébauche oculaire du Protée ne lui permet pas d'édifier un appareil oculaire normal mais seulement un œil rudimentaire. On ne décèle aucune influence de l'hôte sur la différenciation de l'œil.

Les processus qui assurent la détermination de l'ébauche oculaire du Protée sont plus faibles que ceux qui commandent l'édification de son ébauche olfactive. Cette détermination est aussi plus faible et moins stable que celle qui assure la différenciation de l'œil ou du système nerveux diencéphalique de l'hôte.

B. — Transplantation d'une ébauche oculaire étrangère sur le Protée.

1. *Greffes xénoplastiques hétérotopiques.*

a. Transplantation d'ébauches oculaires du Pleurodèle sur le flanc du Protée.

Deux transplantations ont été effectuées.

1) La première est conservée en vie pendant 18 jours. La vésicule optique d'un Pleurodèle prélevée au stade du bourgeon caudal commençant à s'individualiser est insérée sur le flanc gauche d'un jeune embryon de Protée. La cicatrisation dure 4 jours. L'ectoderme du Protée recouvre le greffon vers le 11e jour, à 18 jours le greffon présente une transparence peu importante de ses téguments. On devine la tache sombre de l'œil.

L'examen histologique montre que la rétine s'individualise au sein de tissus chargés en vitellus. Les parties ectodermiques de l'œil sont réduites. La fissure choroïdienne persiste et la paroi épaisse constituée de cellules polarisées qui fait face à l'ectoderme s'incurve en forme de coupe.

On retrouve le pigment dans la cavité oculaire. Ceci n'est pas sans rappeler les expériences de Lopashov (1963) portant sur l'Axolotl. Dans ces expériences, le cristallin ne se développe pas à partir de l'ectoderme de l'hôte et dans 72 % des cas on constate que le développement de la vésicule optique est perturbé.

2) La seconde transplantation est maintenue en vie pendant 32 jours. Comme précédemment, l'ectoderme du flanc du Protée recouvre le greffon tandis que ce dernier montre un net retard de croissance par rapport à l'expérience témoin où l'ébauche du Pleurodèle, explantée homotopiquement sur le Pleurodèle, se développe en 8 à 20 jours. Dans le greffon, une rétine qui renferme des cellules visuelles à bâtonnets et à cônes se différencie. On remarque seulement l'absence d'épithélium pigmenté et de cornée ; le cristallin est rudimentaire.

b. Transplantation d'ébauches oculaires d'Euprocte sur le flanc du Protée.

Trois greffes ont été effectuées.

1) La première greffe est conservée 31 jours. La cicatrisation dure quatre jours. L'ectoderme du Protée recouvre le greffon vers le 10e jour. On assiste à la pigmentation de l'œil entre le 12e et le 16e jour. Le cristallin apparaît par la suite. A la fin du mois, l'œil présente une transparence de type Protée.

2) La seconde greffe est conservée 34 jours. Le greffon est cicatrisé le 4e jour. Vers le 24e jour il se nécrose et les cellules s'exfolient. Il ne reste plus que du tissu indifférencié.

3) La troisième greffe est conservée 34 jours. Ici encore l'ectoderme du Protée remplace progressivement l'ectoderme du greffon

Le 21e jour après l'opération l'œil se développe. A 24 jours la vascularisation s'établit. A 26 jours la pigmentation apparaît. On constate la présence des enveloppes de l'œil, de l'épithélium pigmenté, de la rétine et des cellules visuelles, mais on n'observe ni cristallin, ni cornée.

c. Remarques.

Ces expériences de greffe d'une ébauche oculaire de Pleurodèle ou d'Euprocte sur le flanc du Protée montrent que l'ébauche oculaire se différencie, cependant cette différenciation est perturbée. L'organisation de la rétine peut être atypique. Ce sont surtout l'absence de cornée et la formation irrégulière et limitée d'un cristallin qui sont caractéristiques de ces conditions. Notons, à ce propos, que dans tous les cas l'ectoderme du flanc du Protée recouvre le greffon. L'ectoderme du Protée, nous le verrons plus loin, ne favorise guère le développement d'un cristallin et d'une cornée. Notons aussi que le flanc du Protée très chargé en matériel vitellin, et non vascularisé, ne semble pas constituer un milieu aussi favorable que l'orbite. Pour Lopashov (1963), la croissance des ébauches dépend des conditions de leur irrigation. Il montre, en effet, que les greffons d'Axolotl se développent mieux lorsqu'ils sont greffés dans le mésenchyme de l'orbite que dans le cas où ils sont greffés sur le flanc.

2. *Greffes xénoplastiques homotopiques.*

a. Transplantation d'ébauches oculaires du Pleurodèle dans l'orbite du Protée.

Dans le cadre de cette expérience nous avons procédé à huit transplantations.

1) La première transplantation n'a été conservée que 15 jours, ce qui laisse peu de temps au greffon pour se développer. Cependant, la taille du greffon est légèrement supérieure à celle de l'œil témoin du Protée.

2) La deuxième transplantation a été conservée 17 jours. L'expérience assez courte ne fournit pas d'indications macroscopiques. L'examen histologique prouve que l'œil transplanté se développe. Il est déjà bien différencié et possède un cristallin sous un ectoderme qui s'affine et se bombe. L'œil, encore entouré de tissus chargés de vitellus, est relié à un fragment de diencéphale apporté avec le greffon.

3) La troisième transplantation est conservée 18 jours. La vésicule optique se différencie vers le 11e jour. La sclérotique est pigmentée à 18 jours. L'œil possède un cristallin, et les téguments s'amincissent au niveau de l'axe optique. L'examen histologique montre que le cristallin est bien développé ainsi que le vitré. Un tractus nerveux relie l'œil à une masse nerveuse diencéphalique transplantée avec lui. Cette masse nerveuse est reliée au cerveau de l'hôte. En 18 jours, l'œil transplanté s'est développé sensiblement à la façon d'un œil

normal de Pleurodèle, et de toute façon beaucoup plus que l'œil témoin du Protée.

4) Quatrième transplantation. L'ébauche oculaire du Pleurodèle se développe. La sclérotique se pigmente et acquiert des chromatophores dorés vers le 24e jour. L'œil présente des enveloppes dont une choroïde pigmentée, des cellules visuelles et un cristallin. Les téguments sont légèrement transparents. La taille du greffon est supérieure à celle de l'œil du Pleurodèle témoin. L'œil greffé est relié à un fragment de diencéphale.

5) Cinquième transplantation. Cette transplantation est conservée un mois. Le greffon (530 μ de diamètre) est alors aussi gros que l'œil témoin du donneur Pleurodèle (400 μ de diamètre) et mesure le double de celui de l'œil du Protée (240 μ). L'ébauche oculaire du Pleurodèle s'est auto-différenciée. Elle acquiert cornée et cristallin. L'épithélium pigmenté, la rétine et les cellules visuelles sont développées. Le cristallin est important (178 μ de diamètre contre 80 μ pour le témoin Protée) avec une capsule et un nucleus cristallinien différenciés.

6) Sixième transplantation. L'examen macroscopique de la sixième transplantation montre que l'ébauche oculaire transplantée sans son ectoderme se pigmente 25 jours environ après l'opération. A trois mois l'œil est développé et à sept mois et demi l'œil du Pleurodèle reste bien développé sur le Protée conservé à l'obscurité. L'étude histologique montre que les diverses couches de la rétine, les cellules visuelles en particulier, sont développées et entourées par un épithélium pigmenté important. L'iris est visible. L'ectoderme du Protée qui recouvre le greffon est aminci dans l'axe de l'œil, mais le cristallin ne se développe pas. L'œil greffé atteint un diamètre de 555 μ. Il est relié par un tractus nerveux à une masse nerveuse diencéphalique explantée avec lui.

7) Septième transplantation. Cette greffe est conservée un an. L'œil développé atteint 800 μ de diamètre alors que l'œil témoin du Protée mesure 278 μ de diamètre. Le cristallin mesure 285 μ pour 75 μ chez le Protée. La rétine possède des cellules visuelles et la cornée est présente.

8) Huitième transplantation. L'animal opéré a été conservé une année à l'obscurité et ensuite plus de 6 mois à la lumière. Le greffon se développe, la sclérotique se dore et la croissance est analogue à celles des yeux témoins. L'œil qui est dix fois plus grand que celui du Protée est identique à celui des Pleurodèles témoins si ce n'est qu'il est privé de mouvements oculaires. Ces mouvements ne sont pas non plus recouvrés chez les Pleurodèles témoins chez lesquels l'œil a été détaché puis réimplanté.

Remarques.

Ces transplantations montrent que, dans tous les cas, le greffon Pleurodèle est accepté par l'hôte et, cela pendant une durée de un an et demi au moins (à 12-18°C).

Sous un ectoderme qui se transforme en cornée, on observe un cristallin bien différencié comportant des fibres cristalliniennes secondaires. La rétine possède des cellules visuelles et elle est entourée par un important épithélium pigmenté. Le greffon s'est développé et pigmenté, sensiblement de la même façon qu'il l'aurait fait dans l'orbite du Pleurodèle. Dans deux cas, l'œil greffé est relié par un tractus nerveux atypique au système nerveux diencéphalique du Protée. Par contre, l'œil témoin du Protée, qui est considérablement moins développé et pigmenté, présente des signes de régression.

b. Transplantation d'ébauches oculaires d'Euprocte dans l'orbite du Protée.

Il a été procédé à 9 transplantations. Les animaux ont été maintenus à l'obscurité et à la température de 12-18°C (figures b et e, planche XII).

1) La première greffe montre que l'ébauche oculaire et son cristallin se différencient vers les 11e et 12e jours. La pigmentation de la choroïde et la transparence des téguments apparaissent ensuite. A 24 jours l'œil est développé ainsi que le cristallin.

2) La deuxième transplantation établit que, malgré une mauvaise orientation, l'ébauche oculaire se développe. La vascularisation s'établit. A 32 jours, l'examen histologique révèle l'absence de cristallin et de cornée. L'ectoderme de l'Euprocte est présent au-dessus de l'œil et renferme du pigment hypodermique. La rétine, les cellules visuelles, l'épithélium pigmenté et les enveloppes sont développés. L'œil est relié à une masse nerveuse diencéphalique explantée avec lui, qui est elle-même, en rapport avec le cerveau de l'hôte.

3) La troisième transplantation est conservée 33 jours. L'œil se différencie, la vascularisation puis la pigmentation s'établissent entre le 9e et le 14e jour. A 28 jours l'iris forme un anneau doré.

L'histologie révèle qu'à 33 jours l'ébauche oculaire greffée s'est bien développée. La rétine possède des bâtonnets et des cônes. On remarque un vitré et un cristallin développés. La cornée et le cristallin sont issus de l'ectoderme de l'Euprocte qui est reconnaissable et parfaitement soudé à l'ectoderme du Protée. Les enveloppes de l'œil, bien pigmentées, laissent passer un nerf optique qui rejoint une masse nerveuse diencéphalique provenant du greffon, et elle-même reliée au cerveau du Protée.

Ces dispositifs pourraient peut-être rendre compte du fait que l'animal tourne et lève la tête lorsqu'il est éclairé par le spot lumineux d'une lampe déplacée lentement devant lui. Ce comportement peu habituel pour un Protée a déjà été observé chez deux animaux ayant reçu un œil de Pleurodèle.

4) Quatrième transplantation. L'ébauche oculaire de l'Euprocte se développe dans l'orbite du Protée. On remarque 8-10 jours après, l'établissement de la vascularisation. Du 14 au 24e jour la sclérotique se pigmente. A 33 jours l'iris est doré.

L'animal a été sacrifié à 39 jours. A partir de l'ébauche un œil différencié s'est développé. On y reconnaît une rétine avec des cellules visuelles, un vitré, un cristallin, une cornée et une sclérotique avec des plaquettes cartilagineuses. La cornée et le cristallin se sont développés à partir de l'ectoderme du greffon, soudé à l'ectoderme de l'hôte. Nous avons observé une réponse positive à un stimulus lumineux, et parallèlement l'existence d'une liaison anatomique entre le greffon et le cerveau.

5) Cinquième transplantation. Cette transplantation est conservée pendant 38 jours. Comme dans les cas précédents on constate l'apparition successive de la vascularisation et de la pigmentation jusqu'au moment où l'iris acquiert une teinte dorée. L'œil de l'Euprocte qui se développe normalement est vascularisé. La rétine possède des cellules visuelles. On constate la présence d'un vitré, de l'épithélium pigmenté, de la sclérotique et des plaquettes cartilagineuses. L'ectoderme du greffon a donné une cornée et un cristallin. Les muscles extrinsèques de l'œil s'attachent sur la trabécule du Protée.

6) Sixième transplantation. Cette transplantation est également conservée pendant 38 jours. Le greffon se développe et présente des caractères voisins de ceux du cas précédent.

7) Septième transplantation. Cette greffe a été conservée 44 jours. Au cours de son évolution nous avons observé le développement de l'ébauche, l'apparition de la pigmentation, de la vascularisation ainsi que l'acquisition de la transparence des téguments de l'Euprocte. A un mois la sclérotique et l'iris sont dorés et l'animal tourne la tête en réponse à une excitation lumineuse.

A 44 jours, l'œil de grande taille est richement vascularisé. Les enveloppes sont pigmentées et la sclérotique renferme des plaquettes cartilagineuses. Les cellules visuelles sont développées. Le cristallin est énorme et renferme un nucleus et des fibres cristalliniennes secondaires. Un tractus nerveux relie l'œil au diencéphale dans lequel les tissus de l'Euprocte et du Protée ont fusionné.

8) Huitième transplantation. L'animal greffé a été sacrifié à 44 jours. L'évolution du greffon est comparable à celle du cas précédent. Cependant la vésicule oculaire primitive a été explantée sans ectoderme et, de ce fait, l'ectoderme du Protée recouvre l'œil. Il ne devient pas parfaitement transparent et reste semi-opaque tandis que le cristallin demeure rudimentaire. Ces changements n'affectent pas la rétine dont les cellules visuelles sont développées ; elle est reliée au cerveau de l'hôte par un tractus nerveux.

9) Neuvième transplantation. Cet exemplaire qui est encore vivant, a été conservé pendant plus d'un an et demi à l'obscurité. Le greffon qui a été transplanté au stade vésicule oculaire secondaire, donne l'impression à l'examen macroscopique qu'il a donné un œil d'Euprocte avec un iris doré, un cristallin et une cornée transparente.

Remarques.

Ces expériences montrent que le greffon de l'Euprocte transplanté dans l'orbite du Protée atteint dans tous les cas un développement avancé.

L'ectoderme Euprocte se soude à l'ectoderme Protée. La cornée et le cristallin se développent, sauf dans le cas où la vésicule oculaire a été transplantée sans son ectoderme, ou encore, lorsque l'ébauche a été mal orientée.

Dans sept cas (Pleurodèles et Euproctes) on observe un tractus nerveux reliant l'œil au cerveau de l'hôte Protée. Ces animaux, sauf deux, sont sensibles à un stimulus lumineux.

Il serait intéressant de reprendre ces expériences en perfectionnant les méthodes employées et, en particulier, de tester les possibilités électrophysiologiques des ébauches oculaires greffées. Plusieurs hypothèses se présentent à l'esprit. La réaction des animaux pourrait être une simple réaction à l'illumination ou à l'obscuration, transmise par le greffon aux centres nerveux. Serait-ce une sensation plus complexe et peut-on espérer alors donner au Protée un sens visuel moins rudimentaire que celui propre à l'animal normal ? Quels sont les effets d'une telle transformation sur les centres visuels du Protée ?

C. — Discussion.

Un très petit nombre de travaux expérimentaux a été consacré à l'étude du développement oculaire des Urodèles cavernicoles. Nous pensons intéressant de passer en revue ces travaux ainsi que les principales hypothèses ayant trait aux relations existant entre l'hôte et le développement des yeux.

1. *La greffe oculaire chez l'animal sub-adulte et l'arrêt de développement.*

Dans un travail peu connu, Terni (1935) relate la transplantation d'yeux de Protée de 10-12 cm de longueur sur des larves d'*Ambystoma*. Les yeux sont greffés en position « orthotope », c'est-à-dire homotopique. Sur dix explantations, il réussit cinq greffes qu'il conserve deux mois : « Deux mois environ après l'opération, l'œil implanté a conservé le degré de développement très réduit qui le caractérise ». Il conclut que : « l'œil de Protée transplanté, bien qu'enlevé au milieu humoral dans lequel l'*arrêt* de son développement s'est vérifié et bien qu'accepté par un hôte d'une espèce pourvue d'yeux bien développés, ne montre dans le nouveau milieu, théoriquement plus favorable, *aucune manifestation progressive de différenciation ou de rajeunissement ou d'anaplasie*. Par l'effet probable de facteurs inhibiteurs, situés en lui-même, l'œil conserve, dans son nouveau siège, la structure d'une vésicule optique secondaire, caractéristique de *l'œil du Protée* ».

Le résultat de nos expériences ne peut que confirmer les conclusions de Terni. Toutefois nous présenterons quelques remarques à leur sujet.

a. Les exemplaires que Terni considère comme de très jeunes individus mesurent 10-12 cm. Pour Kammerer ce seraient des « nouveaunés ». D'après nos estimations, fondées sur l'élevage, ces individus sont âgés pour le moins de deux ou trois ans. Les étapes essentielles de l'organogenèse ont été franchies. Désormais l'évolution positive ou négative est extrêmement ralentie et ne saurait exercer de transformations notables au cours d'une période de deux mois.

b. Cette absence de transformation apparente a sans doute conduit Terni à soutenir qu'il s'agit d'un « arrêt de développement », cependant il n'avance aucune autre preuve en faveur de cette interprétation. Cet « arrêt de développement », que de nombreux auteurs tel Hawes (1946) tiennent pour établi, correspond à une vue statique du phénomène tel qu'il est observable chez le Protée jeune ou adulte. La connaissance du déroulement de l'organogenèse infirme cette thèse.

c. La méconnaissance des conditions du développement du Protée apparaît encore lorsque Terni, après avoir constaté dans deux cas, la présence dans l'œil transplanté d'une « ébauche de cristallin », dit « ne pouvoir affirmer que cette formation soit plus évoluée que celle du cristallin rudimentaire qui selon Schlampp et Kammerer existe chez les jeunes exemplaires ».

Les choses se compliquent lorsque, dans la discussion, il admet (après avoir cité Hess et Kohl) la possibilité de l'absence du cristallin dans l'œil post-larvaire du Protée et que « le mécanisme, probable, de la formation, dans le greffon, d'un cristallin rudimentaire » aurait pour origine « le bord ciliaire de la rétine, comme dans la régénération ».

A ce stade, la régénération n'est pas exclue, mais le peu de temps expérimental accordé à une telle régénération la rend improbable quand on connaît les délais qu'exige une modification chez le Protée sub-adulte.

Le phénomène peut s'expliquer plus simplement si l'on se souvient qu'au cours de l'ontogenèse le cristallin se développe à partir de l'ectoderme présomptif, puis qu'au cours des six à dix années suivantes il involue très lentement. En fait, Terni semble avoir transplanté le cristallin en même temps que l'œil.

2. *La tolérance des greffes.*

Le fait le plus intéressant de l'expérience précédente est que Terni réussit la greffe xénoplastique de l'œil de Protées de 10-12 cm sur les larves d'*Ambystoma* (Axolotl) et non l'inverse : « la greffe ne réussit pas dans le sens que l'œil transplanté ne tient pas et l'organe greffé subit une régression... ».

Au cours de nos expériences, la greffe pratiquée entre embryons de Protée et embryons d'Axolotl ne réussit ni dans un sens, ni dans l'autre. A ce propos, on pourrait se poser la question de savoir si les phénomènes d'intolérance qui se manifestent chez l'Axolotl embryonnaire vis-à-vis du greffon Protée, ne sont pas atténués ou

levés lorsque la greffe provient d'animaux plus âgés. Et également pourquoi ne pas lier cette question à la possibilité qu'ont les Protées de 14 à 22 cm de régénérer un cristallin à partir du bord pigmentaire de la rétine ? On sait que ce phénomène signalé chez quelques espèces animales est lié à la disparition ou à l'apparition de protéines cristalliniennes.

Au sujet des expériences de greffe xénoplastique entre le Protée et l'Axolotl nous remarquerons :

a) que la durée de survie du greffon Protée est le double de celle du greffon Axolotl ;

b) que l'on observe des phénomènes très nets de remplacement de l'ectoderme du greffon par l'ectoderme de l'hôte. Cette dernière remarque semble s'accorder avec la thèse de Schreiber (1937, 1939) puis de Pehani et Seliškar (1941) lorsqu'ils réfutent les affirmations de Reiss (1932) à propos de la métamorphose des greffes hétéroplastiques de la peau de Protée adulte sur des Urodèles métamorphosés. Nous avons trouvé nous-même un remplacement très progressif de l'ectoderme du Protée par de l'ectoderme d'Euprocte ou de Pleurodèle.

3. *Arrêt de développement et néoténie.*

Faisons maintenant état d'un travail qui rend compte de la microphtalmie du Protée par un arrêt de développement. S'appuyant sur les théories de De Beer, montrant l'importance de la néoténie dans l'évolution, et reprenant en partie l'hypothèse de Schlampp (1892), mais en tenant pour négligeable la phase dégénérative, Hawes (1946) développe une série d'arguments en faveur de « l'arrêt » du développement oculaire du Protée à un stade embryonnaire. Cet arrêt serait lié à l'état néoténique.

Cette conception repose sur l'idée que les structures de l'œil adulte sont identiques à celles des stades embryonnaires : « The blindness of Proteus is due primarily to neoteny and it is a character no determined, but permitted by the nature of the environnement » ; « It is argued that the condition of the eye and some other structure in the orbit is just as much the effect of neoteny as such typically embryonic features as the skin and gills. The general tendency to neoteny was present when Proteus first adopted a cavernicolous life and was able to extend to the organ of vision when their function became unnecessary ».

Les considérations anatomiques de Hawes sont assez exactes. Maints caractères de la structure oculaire de l'adulte, rétine, cellules visuelles, muscles extrinsèques, rappellent des caractères observés au cours du développement embryonnaire d'autres Amphibiens.

Cependant, dans l'impossibilité d'étudier le développement du Protée, Hawes comme nombre d'auteurs ne possède qu'une vue statique du problème.

L'organogenèse et la biométrie font apparaître un aspect plus dynamique du développement oculaire du Protée. Bien que le taux de la croissance de l'œil soit considérablement plus faible que celui des autres organes, les processus morphogénétiques et involutifs se

manifestent avec netteté, encore qu'avec une faible intensité pendant toute la vie de l'animal. Nous avons vu qu'il n'y a pas arrêt de croissance générale de l'œil, mais des inégalités prononcées dans les vitesses de croissance. Le ralentissement de la croissance de la cornée et du cristallin, lorsqu'il devient extrême, est immédiatement suivi d'involution.

Des arguments physiologiques ont été évoqués en faveur de la partie « néoténie » de l'hypothèse de Hawes. En particulier Tusque (1954) retarde la fermeture de la fente palpébrale de l'œil de la Taupe par des injections de thyroxine. Des expériences dues à Vialli (1931), Schreiber (1933, 1937, 1939), Vandel (1966), ont montré que les tissus du Protée étaient insensibles à l'action de la thyroxine. Cette absence de réaction paraît établie, encore qu'elle ne soit pas entièrement exacte au niveau de l'ectoderme. Par ailleurs, les expériences de transplantation de l'œil du Protée dans des animaux à activité glandulaire normale confirment que le développement de l'œil ne se trouve pas sous une dépendance humorale directe.

On pourrait suggérer que l'absence de réaction des tissus est une conséquence de la « néoténie permanente » dont les effets sont transmis de génération en génération. Mais dans cette interprétation il convient de reconnaître que l'absence de réaction des tissus doit être inscrite dans la patrimoine génétique. Dès lors, l'opposition entre la théorie qui veut que la constitution de l'œil du Protée soit la conséquence d'une « néoténie permanente » et les résultats expérimentaux qui plaident en faveur de l'auto-différenciation de l'œil appartient au domaine de la rhétorique.

Parler de néoténie, à propos du Protée, suppose que ce terme créé pour définir l'état bien connu d'animaux tels que l'Axolotl est justifié par l'évolution phylogénétique des « Pérennibranches permanents ». Lehman (1959) ne souligne-t-il pas l'importance des phénomènes d'hétérochronie au cours de l'évolution ? Malheureusement les documents paléontologiques d'une telle évolution font encore défaut, et quelques auteurs soutiennent que la métamorphose des Urodèles est un phénomène récent (Vandel, 1966).

4. *La greffe chez un autre Urodèle cavernicole, Typhlotriton spelaeus.*

Une série d'expériences intéressantes a été réalisée par Stone (1964). L'auteur échange des yeux entre des larves de 31 à 92 mm de long (donc âgées) de *Typhlotriton spelaeus* et des larves d'*Ambystoma punctatum* de 28 à 34 mm.

Les yeux de ces animaux sont déjà bien différenciés et il lui est évidemment difficile de déceler dans les greffons des signes de développement ou de dégénérescence. Cependant nous relèverons deux faits cités par Stone dans son mémoire.

a. A l'époque du début de la dégénérescence, la régénération du nerf optique est possible.

b. Dans un cas, le seul qui après la métamorphose se situe au moment de la dégénérescence, le greffon *Typhlotriton* dégénère sur l'*Ambystoma* comme l'œil témoin dégénère sur le *Typhlotriton* donneur.

Cette expérience confirme partiellement les résultats de nos propres interventions. Il serait plein d'intérêt de rechercher si chez *Typhlotriton*, Urodèle cavernicole un peu moins « spécialisé » que le Protée, on retrouve ou non l'équilibre instable qui s'établit chez le Protée entre les phénomènes évolutifs et involutifs (chapitre XIV).

5. *Le problème de la microphtalmie du Protée est-il strictement du domaine de la biospéologie ?*

Le résultat de nos expériences déplace la problème de la dégénérescence oculaire du Protée du plan biospéologique où on le confine volontiers pour le replacer sur un plan biologique plus large. Le développement de l'œil du Protée répond aux lois de l'embryologie : une fois sa détermination acquise (ou partiellement acquise), l'œil évolue selon sa destinée par auto-différenciation. « Chez les Amphibiens, une ébauche d'organe ayant acquis sa détermination, c'est-à-dire sa capacité d'auto-différenciation, peut, après explantation poursuivre son organisation » (Gallien, 1958).

IV. — Conclusions.

Des expériences que nous avons tentées et exposées dans ce chapitre, découlent quelques constatations importantes.

1. L'œil du Protée, placé dans des conditions tenues pour favorables puisque greffé sur un hôte bien oculé, atteint un degré de différenciation qui ne dépasse pas celui qu'il aurait acquis chez un Protée normal, alors que l'appareil oculaire de l'hôte se différencie parfaitement.

2. L'ébauche oculaire du Pleurodèle ou de l'Euprocte, explantée sur le Protée, se développe tout à fait normalement.

3. Placé à la lumière, le greffon du Protée dégénère, tandis qu'inversement le greffon étranger se développe à l'obscurité.

On peut en conclure que les yeux greffés dans l'orbite se développent par auto-différenciation qu'ils soient transplantés avant ou pendant le moment où la dégénérescence se manifeste dans l'œil du Protée. De ces expériences, il découle que le développement de l'œil du Protée n'est pas soumis à une influence de l'hôte. Le, ou les facteurs responsables de l'involution n'ont donc pas une origine purement humorale. Le contexte biologique qui entoure l'œil et, à plus forte raison, le milieu externe, ne possèdent pas une influence aussi décisive que le déterminisme génétique et biochimique qui intervient dès les premières phases de l'organogenèse.

L'un des chapitres suivants sera consacré à une étude du pouvoir inducteur rétinien et de la compétence des tissus ectodermiques du

Protée, c'est-à-dire à l'étude des maillons les plus accessibles de la chaîne des mécanismes biochimiques de la régulation de l'organogenèse de l'œil.

CHAPITRE XIII.

CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'INVOLUTION OCULAIRE.

I. — Introduction.

L'étude des relations entre l'hôte et le développement des yeux (chapitre XII) montre que le développement de l'œil n'est pas soumis à l'influence déterminante de l'hôte et, en conséquence, que le ou les facteurs responsables ne reconnaissent pas une origine purement humorale.

La vieille controverse entre les zoologistes, relative à l'interprétation du Protée, larve ou animal « parfait », connut un renouveau d'intérêt lorsqu'on substitua à l'idée d'une dégénérescence oculaire due à l'obscurité des cavernes, celle d'une déficience conditionnée par l'insuffisance fonctionnelle de la thyroïde, glande commandant la métamorphose.

A maintes reprises, l'œil du Protée fut interprété comme un appareil demeuré à l'état embryonnaire (Hess, 1889 ; Kohl, 1889 ; Schlampp, 1892). La « néoténie » serait responsable de la conservation de ces caractères embryonnaires (Hawes, 1946). Pour d'autres auteurs, l'origine de la régression résulterait d'une diminution de la sensibilité des tissus à l'hormone thyroïdienne, condition qui rappellerait celle que l'on observe chez la Taupe, où l'injection de thyroxine provoque l'ouverture de la fente palpébrale (Tusque, 1954).

Ces thèses, qui font appel à l'influence humorale pour expliquer le développement des yeux, nous ont amené à contrôler les résultats contraires fournis par l'embryologie expérimentale. Par une méthode différente de celle des greffes, nous avons étudié quelle pouvait être l'incidence humorale, et tout particulièrement l'action des hormones thyroïdiennes, sur le développement embryonnaire, larvaire et juvénile, des tissus oculaires du Protée.

II. — Réponse des tissus soumis à l'action de la thyroxine et de l'hydrocortisone au cours du développement oculaire.

A. — Considérations générales.

A priori, on ne peut écarter la possibilité de l'action de l'hormone thyroïdienne sur les tissus oculaires en développement car un certain nombre de travaux tendent à la démontrer.

D'après ces travaux, la thyroxine peut agir directement sur les tissus (Shaffer, 1957). Chaque tissu contiendrait l'information de sa destinée et l'hormone agirait en démasquant cette information et en stimulant la synthèse d'enzymes (Eeckhout, 1966). Ce serait une régulation sélective de la synthèse des protéines (Tata, 1969). L'acquisition de la compétence métamorphique par les larves de *Xenopus* en développement s'accompagne de l'apparition de « récepteurs » de l'hormone thyroïdienne (Tata, 1964, 1970). Enfin, la différenciation embryonnaire et le développement du système nerveux central des têtards sont stimulés par des implants de thyroxine (Kollros, 1959 ; Kollros et Pepernik, 1952 ; Pesetsky et Kollros, 1956 ; Hara, Ueada, Gorbman, 1965). Il s'agirait là d'une stimulation de l'activité mitotique (May et Mugard, 1955 ; Clos et Legrand, 1969).

L'influence de la thyroxine a été démontrée dans le cas des organes photorécepteurs épiphysaires. Ces organes régressent et disparaissent après la métamorphose chez *Taricha torosa* (Kelly, 1965). Il en serait de même chez *Triturus alpestris montenegrinus* qui vit à l'état larvaire. Sous l'influence de la thyroxine la métamorphose s'achève et l'épiphyse se transforme (Miline, 1965).

On peut également invoquer une influence de la thyroïde sur les tissus oculaires du poussin, car la déficience en tyrosine provoque un arrêt de la pigmentation et une dégénérescence de la rétine nerveuse (Grau, Austic et Matteson, 1965). Enfin, l'hormone accélère le passage de la porphyropsine, pigment visuel de l'œil de type larvaire, à la rhodopsine, pigment de type adulte (Wald, 1958). La thyroxine agit sur l'œil du *Xenopus* en altérant sa compétence à régénérer un cristallin et l'induction de la cupule optique ne peut se manifester (Freeman et Overton, 1962). La thyroxine à forte dose peut encore entraîner la perte de l'eau du collagène ou bien du corps vitré de l'œil, provoquant ainsi un « ratatinement » des yeux (Delsol, Flatin et Bottu, 1966). Le rôle de la thyroïde a été également signalé dans la transparisation des tissus de la cornée (Coulombre et Coulombre, 1964).

A la suite de ces travaux, il est permis de se demander si la dégénérescence de l'œil du Protée ne serait pas sous la dépendance de l'hormone thyroïdienne ainsi qu'une conséquence de la néoténie, comme l'affirme Hawes (1946).

B. — Expérimentation.

L'administration d'hormones thyroïdiennes à des Protées n'a pas été tentée afin de provoquer la métamorphose d'animaux adultes, mais de tester une éventuelle action de la thyroxine sur le développement et la régression des yeux (1).

---

(1) Ces expériences ont été entreprises sous la direction et avec la collaboration de Monsieur le Professeur A. Vandel, membre de l'Institut, de Monsieur A. Raynaud, Directeur de Recherche au C.N.R.S. et de Madame J. Raynaud.

1. *Injections de thyroxine.*

La thyroxine est injectée dans l'œuf afin de franchir la barrière que les enveloppes opposent à sa pénétration jusqu'aux tissus de l'embryon. Les œufs sont prélevés dans les bassins d'élevage à l'aide d'un scalpel afin de les séparer, sans les léser, de la pierre sous laquelle ils sont fixés. Ils sont transportés à l'aide de cuillers ou de pipettes coudées.

Les œufs sont ensuite immergés dans des cristallisoirs renfermant de la néomycine « Diamant » en solution dans l'eau distillée à raison de 330 γ par cm^3, puis, ils sont placés dans une boîte de Pétri inclinée et remplie de gaze humectée par une solution de Holtfreter. Une logette à la dimension de l'œuf est pratiquée dans la gaze. L'injection est réalisée à l'aide d'une microseringue dont on peut apprécier le tiers de division, ce qui correspond à une dose de 0,75 γ de thyroxine. Les microaiguilles de verre et le chariot très stable qui supporte la seringue sont orientés et avancés au moyen de vis. Ces instruments ont été réalisés et décrits par Raynaud (1962). L'opération se fait sous une loupe binoculaire.

Ensuite, les animaux sont transférés dans des entonnoirs cylindro-coniques. Ces entonnoirs comportent une plaque en verre fritté qui laisse diffuser l'air pulsé par un petit compresseur. Le premier jour, les entonnoirs sont remplis d'une solution étendue de Holtfreter additionnée de néomycine. Le lendemain, les entonnoirs qui se trouvent à l'intérieur d'un aquarium, sont submergés par de l'eau de grotte renouvelée.

Les premières injections ont été pratiquées à l'intérieur de la gangue mucilagineuse de l'œuf. Deux embryons ont reçu chacun une dose de 2 γ de thyroxine et un troisième a reçu une dose de 4 γ. Trois autres embryons ont reçu 2 γ de thyroxine dans le vitellus. Une seconde série d'injection dans ces mêmes embryons a eu lieu 14 jours après, non plus dans le vitellus, mais uniquement dans la gangue. Les embryons reçoivent alors 2, 3 ou 4 γ de thyroxine. Tous les animaux ont supporté la thyroxine à la dose de 2 à 4 γ (2 à 4 γ est la dose maximale pour des embryons de reptile, d'après Raynaud, 1964). Ils sont vifs et semblables aux individus témoins, si ce n'est que le vitellus semble s'être résorbé plus rapidement. Deux individus sont soumis à une nouvelle et dernière injection de 5 γ de thyroxine dans le vitellus. Cette opération se révèle fatale pour l'un des animaux qui ne survit pas longtemps, alors que le second est élevé un mois encore avant d'être sacrifié.

2. *Immersions dans une solution de thyroxine.*

Suivant une méthode utilisée pour les Amphibiens, les larves de Protées sont plongées dans une solution de thyroxine synthétique « Roche » diluée dans l'eau d'élevage.

Un mois après l'éclosion un premier lot de six larves destinées à l'expérience, ainsi que des larves témoins, sont placées dans des cristallisoirs de 4 litres, maintenus à la température de la Grotte-

laboratoire (12°C). Les larves mesurent de 23 à 27 mm et leur poids moyen est de 0,20 gramme.

Les cristallisoirs des larves témoins renferment de l'eau pure. Deux larves sont placées dans une solution contenant 100 γ par litre de thyroxine. Les autres, enfin, sont immergées dans une solution renfermant de la thyroxine et 200 γ d'acétate d'hydrocortisone « Roussel » par litre d'eau.

Dans ce dernier cas, nous avons essayé de renforcer l'effet de la thyroxine en ajoutant des corticoïdes, car plusieurs auteurs notent une stimulation marquée de la métamorphose induite par la thyroxine lorsqu'ils utilisent les gluco-corticoïdes, en particulier l'hydrocortisone (Frieden et Maile, 1955). Les résultats sont obtenus plus rapidement qu'avec la thyroxine ou la triiodothyronine seule (Kaltenbach, 1958).

Les solutions sont renouvelées tous les deux jours. Les individus traités croissent et leurs membres se différencient. Ils mènent une vie active ; ils se nourrissent lorsque leur vitellus est épuisé.

Après deux mois et demi, l'acétate d'hydrocortisone est remplacé par du 21-hémisuccinate d'hydrocortisone « Roussel », sous forme de sel de sodium plus soluble, à raison de 250 γ par litre d'eau. La dose de thyroxine est alors portée de 100 à 250 γ par litre. Vers le huitième mois, la dose de thyroxine est portée progressivement de 250 γ à 1250 γ par litre, et la dose d'hydrocortisone fixée à 500 γ par litre d'eau.

L'expérience est poursuivie avec un deuxième lot de six larves âgées de 4 à 10 jours, et mesurant 18 à 20 mm. Deux larves sont placées dans une solution de thyroxine à raison de 100 γ par litre ; les autres sont plongées dans une solution de thyroxine à 100 γ par litre et d'hydrocortisone à 250 γ par litre. Les larves témoins restent dans l'eau pure. A un mois, les larves traitées passent progressivement de 100 à 250 γ de thyroxine par litre d'eau. A deux mois, la dose de thyroxine est portée à 500 γ par litre. A quatre mois, 50 % des animaux de ce lot numéro 2 meurent à la suite d'une infection due, semble-t-il, à l'alimentation.

Entre six et sept mois, la solution dans laquelle vivent les animaux restants est portée progressivement à 1250 γ de thyroxine et 500 γ d'hémisuccinate d'hydrocortisone. L'un des sujets est soumis à une augmentation de thyroxine allant jusqu'à 10 000 γ par litre. Il est maintenu quelque temps dans ce milieu avant d'être sacrifié.

Les jeunes Protées élevés dans des solutions de thyroxine, depuis l'éclosion jusqu'à l'âge de huit à neuf mois, ne souffrent pas d'être plongés dans une solution d'hydrocortisone comprise entre 250 et 500 γ par litre, ainsi que dans une solution de thyroxine portée progressivement à 1250 γ et même 10 000 γ par litre. Ils restent vifs et déploient une grande activité pour se nourrir.

3. *Effets de l'hormone.*

Les effets de l'hormone ont pu être étudiés sur des embryons, puis sur des larves et sur des jeunes, la durée de traitement étant comprise entre deux et neuf mois.

Les résultats de l'expérience sont consignés dans le tableau ci-dessous.

La lecture du tableau montre que, dans cette expérience, le seul élément indiscutablement positif est une légère accélération de l'épaississement des téguments.

Nous rappellerons ici les principales étapes de cette différenciation des téguments. Pendant les premiers temps de la vie embryonnaire, l'épiblaste se transforme en périderme et épiderme basilaire ne renfermant que des plaquettes vitellines. Une membrane basale conjonctive les sépare du mésenchyme. L'épaississement progressif de l'ectoderme procède par acquisition de couches successives de cellules, alors qu'apparaissent les ébauches des neuromastes de la ligne latérale. A la fin de la vie embryonnaire, on observe l'individualisation des cellules de Leydig et des cellules muqueuses qui sont à l'origine de la couche protectrice superficielle. Après l'éclosion, on assiste à la pleine différenciation des organites tégu-

Animal	Age ± 7 jours	Taille ± 1 mm	Traitement en µ g ou γ par litre	Durée du traitement	Diamètre moyen de l'œil ± 4 µ	Œil/corps	Diamètre moyen du cristallin	Cristallin/corps	Cristallin/œil	Téguments moyenne en µ	
										Dans l'axe optique	Latéralement
			A - *Injections de thyroxine dans l'embryon*								
Témoin	— 40 j	13			239	1,83	89	6,8	38		40
Exp.	— 40 j	13	2	15 j	250	1,92	85	6,5	34		42
Témoin	— 32 j	14,9			234	1,57	85	5,7	36	18	30
Exp. 1	— 32 j	13,1	2 + 2	22 j	235	1,79	91	6,9	39	26	45
Exp. 2	— 32 j	14	2 + 2	22 j	235	1,68	91	6,5	39	22	45
Témoin	— 25 j	15,2			261	1,71	92	6,1	35	20	32
Exp. 1	— 25 j	13,7	4 + 4	29 j	222	1,62	79	5,8	36	26	42
Exp. 2	— 25 j	15,7	3	15 j	220	1,40	86	5,6	40	23	35
Témoin	— 10 j	15			296	1,90					
Exp.	— 10 j	16	2 + 3 + 5	29 j	290	1,8					
Témoin	+ 10 j	18			287	1,59	101	5,6	35	20	60
Exp.	+ 10 j	14	2 + 4 + 5	70 j	252	1,80	95	6,8	38	28	65
Résultat global	— Moyenne des témoins-moyenne des animaux en expérience				19,9	0,005	3,9	0,3	2,2	5,7	5,2
	— % par rapport à la moyenne des témoins				7,6 %	0,2 %	4,2 %	4,9 %	6 %	29 %	12,7 %

Animal	Age ± 7 jours	Taille ± 1 mm	Traitement en µ g ou γ par litre		Durée du traitement	Diamètre moyen de l'œil ± 4 µ	Œil/corps	Diamètre moyen du cristallin	Cristallin/corps	Cristallin/œil	Téguments moyenne en µ	
			Thyroxine	Hydrocortisone							Dans l'axe optique	Latéralement
			B - *Immersions dans une solution de thyroxine*									
Témoin	3 mois	32				303	0,95	80	2,5	26	53	72
Exp.	3 mois	34,5	100	200	2 mois	284	0,82	96	2,8	34	56	93
Témoin	4 mois	28				337	1,20	85	3,0	25	50	80
Exp.	4 mois	33	100 + 250	250	4 mois	370	1,12	105	3,2	28		
Témoin	5 mois	34				313	0,92	86	2,5	27	57	108
Exp. 1	5 mois	32	100 250	250	5 mois	300	0,94	99	3,1	33	64	85
Exp. 2	5 mois	32	100 250	250	5 mois	312	0,97	103	3,2	33	70	102
Témoin	6 mois	35				324	0,92	94	2,7	29	50	80
Exp.	6 mois	39,5	100 250		5 mois	272	0,69	80	2,0	29	55	110
Témoin 1	8 mois	40				334	0,84	79	2,0	24	58	74
Témoin 2	8 mois	40				292	0,73	77	1,9	26	70	87
Exp. 1	8 mois	40,5	100 1250	250 500	8 mois	300	0,74	93	2,3	31	94	110
Exp. 2	8 mois	40	100 1250	250 500	8 mois	259	0,65	R 84	2,1	32	80	100
Exp. 3	8 mois	43	100 10000		8 mois	329	0,77	R 96	2,2	29	80	100
Témoin	9 mois	55				306	0,56	101	1,8	33	112	120
Exp.	9 mois	53	100 1250	200 500	9 mois	346	0,65	104	2,0	30	133	150
Résultat global	— Moyenne des témoins - moyenne des animaux en expérience					— 7,6	— 0,06	9,6	0,2	3,9	14,7	17,5
	— % par rapport à la moyenne des témoins					— 2,4 %	— 6,6 %	11,1 %	8,6 %	14,2 %	22,8 %	19,8 %

mentaires, à l'épaississement du collagène sous-ectodermique et à l'accroissement de la pigmentation, de l'innervation et de la vascularisation hypodermique.

Enfin aux stades juvéniles, l'ectoderme et le conjonctif hypodermique s'épaississent encore. L'ectoderme comprend jusqu'à 8 couches de cellules alors qu'apparaissent les glandes de l'hypoderme. Le Protée sub-

adulte et adulte finit par posséder un véritable hypoderme, de plusieurs centaines de microns d'épaisseur, renfermant de nombreuses glandes.

L'examen des yeux des animaux traités par la thyroxine montre peu de différences morphologiques avec ceux des animaux témoins. La rétine est peu développée et l'œil s'enfonce sous la peau suivant le déroulement habituel. Seul le cristallin du jeune animal est entouré par du vitré (figure g, planche XI). Le traitement n'empêche pas la persistance de figures de dégénérescence cellulaire dans le nucleus. Dans deux cas, nous avons observé la réduction précoce et unilatérale du cristallin : chez un exemplaire de 43 mm, il mesure à peine 20 μ de diamètre, chez un autre il a disparu mais on y retrouve l'hyperplasie classique du bord dorsal de la rétine ciliaire.

4. *Conclusions.*

L'expérience révèle le peu de sensibilité des embryons et des larves de Protée à l'action de la thyroxine, même lorsque ces larves sont maintenues pendant plusieurs mois dans des solutions de thyroxine concentrée atteignant 10 000 γ par litre au terme de l'expérience.

Nous n'avons donc observé aucune influence des injections ou des bains de thyroxine sur le développement du globe oculaire, que ce soit en valeur numérique ou sur le plan morphologique. On décèlerait plutôt une légère influence de la thyroxine sur les éléments ectodermiques de l'œil ainsi que sur l'ectoderme en général. Cette influence se traduit par une très légère croissance du cristallin et surtout par un épaississement des téguments, au-dessus et autour de l'œil. On note aussi l'apparition plus précoce des organes de la ligne latérale supra et infra-orbitaire.

Ce phénomène n'est pas lié à la différenciation de l'œil, c'est l'accélération d'un processus qui rappelle les transformations tégumentaires que l'on observe chez les Vertébrés inférieurs (les Urodèles en particulier) lorsqu'ils passent de l'état larvaire à l'état adulte.

Les résultats précédents ne sont pas en contradiction avec ce que l'on pouvait attendre ; en effet d'autres travaux que ceux précédemment cités, tendent à montrer la faible action de la thyroïde sur l'œil. La régénération du cristallin, par exemple, est indépendante de l'état de la thyroïde (Stone et Steinitz, 1953). Des larves de *Haideotriton wallacei, Plethodontidae* cavernicole, soumises à l'action de la L. thyroxine diluée à raison de 500 à 10 000 γ par litre d'eau, ne survivent pas au-delà de 25 jours. Le seul changement observé serait la perte du coronoïde et des transformations de la peau. Les tissus de ces animaux paraissent résistants à la thyroxine, alors que leur thyroïde est fonctionnelle (Dundee, 1962).

De façon générale on peut montrer seulement que la thyroxine, par son absence ou son excès, peut avoir une influence tératogène sur l'œil en provoquant des malformations ou des opacifications voisines de la cataracte. Par ailleurs, l'usage d'antithyroïdiens ne pro-

voque pas l'apparition de malformations oculaires (Tuchmann, Duplessis et Mercier-Parot, 1961).

C. — Anatomie et physiologie de la thyroïde du Protée.

La glande thyroïde des Urodèles n'est pas individualisée ; elle est constituée par de nombreux follicules qui sont dispersés entre les muscles de la mâchoire inférieure (Stone et Steinitz, 1953). C'est cette disposition qui a induit en erreur quelques biologistes lorsqu'ils ont affirmé l'absence de thyroïde chez le *Typhlomolge* (*Eurycea rathbuni*) autre Urodèle cavernicole (Uhlenhut, 1923). Ces conclusions n'ont pas été confirmées par des travaux plus récents (Gorbman, 1957).

Klose (1931) et Vialli (1931) ont prouvé l'existence de la thyroïde du Protée dont l'activité se trouve sous l'influence de la pré-hypophyse (Schreiber, 1933). Des observations personnelles, portant sur la larve, prouvent que la thyroïde du Protée est plus développée que celle de *Typhlomolge*. Elle se présente sous la forme d'un organe en grappe et étiré en longueur ; les follicules sont peu nombreux. Sous le cartilage basibranchial I ou copula, et au-dessus des muscles genio-hyoïdiens, on observe une grappe impaire de follicules (217 µ de longueur environ). Les follicules, au nombre maximum de deux par coupe, mesurent en moyenne 60 × 40 µ. Un fin tractus conjonctif relie la thyroïde impaire à deux grappes paires postérieures qui prennent place au-dessous des cartilages branchiaux I, entre les muscles *profondus* et cerato-hyoïdiens. Les grappes (de 770 µ de longueur environ) présentent jusqu'à cinq follicules simultanés par coupe. Ceux-ci, aplatis dorso-ventralement, mesurent 70 µ en moyenne. Les cellules de l'épithélium glandulaire, de 10 à 20 µ de hauteur, sont en général cubiques. Les vésicules sont remplies d'une thyro-colloïde homogène, fortement colorée par l'Azan et P.A.S.+. Les vésicules présentent des vacuoles de résorption, ou encore sont granuleuses. Ces caractères semblent indiquer que la thyroïde serait capable d'excrétion exo-vésiculaire.

La « néoténie » de Pérennibranches comme *Necturus* n'est pas une conséquence directe de l'absence d'hormone thyroïdienne, car la thyroïde de *Necturus* est à même de provoquer la métamorphose de têtards (Swingle, 1922). En fait, *Necturus* est peu sensible à l'action de l'hormone thyroïdienne injectée (Etkin, 1956), contrairement à ce que laissaient supposer les résultats de Gutman (1926). Il semble qu'il en soit de même pour le Protée, car la métamorphose de têtards de grenouilles a été obtenue en les nourrissant de thyroïdes de Protée (Vialli, 1931). Une greffe de peau d'Axolotl sur le Protée se métamorphose lorsqu'elle est suivie d'un traitement à la thyroxine, alors que la peau du Protée adulte reste insensible (Schreiber, 1937, 1939). Cette insensibilité est confirmée par le fait que l'alimentation de Protées avec de la thyroïde ou l'injection de thyroxine sont sans effet (Jensen, 1916 ; Sachs, 1930 ; Schreiber, 1933).

Ces observations et expériences conduisent à reconnaître le caractère plus ou moins fonctionnel de l'appareil thyroïdien du Protée, la présence de l'hormone dans le sang ainsi que la sensibilité très réduite des tissus du Protée à la thyroxine. Les caractères anatomiques et physiologiques se trouvent en accord avec l'expérience pour établir que la déficience de l'appareil thyroïdien du Protée ne peut être invoquée comme le seul facteur pouvant rendre compte des effets de la « néoténie », au niveau de l'appareil oculaire.

D. — Conclusions.

Les données précédentes montrent la faible influence de la thyroïde et des hormones qu'elle élabore sur les tissus oculaires et confirment l'interprétation de nos expériences montrant que la régression ne se trouve pas sous l'influence directe de conditions humorales particulières, liées à la néoténie, mais dépend des tissus eux-mêmes.

Cette insensibilité des tissus est souvent considérée comme une régression, résultat d'une « néoténie » obligatoire, acquise au cours de l'évolution physiologique et phylétique.

Nous n'entrerons point dans la discussion opposant les partisans de la « néoténie obligatoire » aux partisans de « l'état pérennibranche » du Protée, ce problème ayant souvent été traité (Hecht, 1957 ; Hadži, 1963, 1967 ; Vandel, 1966). On notera cependant que le terme de « néoténie » défini pour l'Axolotl ne peut s'appliquer exactement à l'état du Protée (Delsol, 1965). Les caractères du Protée, admis habituellement comme larvaires, peuvent être interprétés d'une tout autre façon. La vie aquatique, la persistance de branchies externes, d'une membrane caudale impaire continue et d'un système de la ligne latérale, peuvent aussi être des caractères primitifs semblables à ceux que présentent les Vertébrés aquatiques dits « inférieurs ». Par ailleurs, la peau de la larve et la peau de l'adulte ne sont pas semblables. Les structures crâniennes sont construites suivant un schéma simple. Les arcs branchiaux ne sont pas des organes transitoires conservés grâce à un arrêt de croissance, car ils s'ossifient avec l'âge. Enfin la protéinémie sérique totale du Protée est voisine de celle de l'Amblystome et non de celle de l'Axolotl (Gasser et Durand, 1965).

Les documents dont nous disposons ne permettent pas d'affirmer que le Protée soit le produit d'une évolution simplificatrice. On peut admettre que c'est une forme archaïque ayant conservé un mode de vie aquatique, mais on peut aussi le considérer comme un être original issu d'une évolution spécifique.

III. — Les pigments visuels et la régression oculaire.

Chez le Protée, plus que l'organe visuel lui-même, les pigments visuels pourraient être influencés par l'action des hormones ou des vitamines.

1. *Les pigments visuels.*

On sait que deux systèmes visuels existent chez les Amphibiens. L'un est lié à la vie aquatique et appartient à un type primitif ; l'autre est caractéristique de l'état adulte et de la vie terrestre.

Le pigment du premier type, rencontré chez le têtard ou la larve, est la *porphyropsine*. Dans le cycle de ce pigment interviennent la vitamine A_2 (déhydrorétinal) et une opsine. Les protéines qui sont synthétisées dans l'article interne des cellules visuelles s'accumulent dans la région distale, puis passent dans l'article externe où elles participent au renouvellement de l'opsine (Wald, 1955 ; Droz, 1963 ; Olivier et Droz, 1966).

Le pigment du second type, présent chez l'animal adulte, est la *rhodopsine* issue de l'aldéhyde de la vitamine A_1 et de l'opsine (Wald, 1946).

Chez certains tritons les deux pigments sont rencontrés simultanément, mais leur proportion reste variable et liée au mode de vie.

L'action de la thyroxine pourrait s'exercer dans le cycle de la vitamine A_2 où elle entraînerait la perte d'un enzyme (Houillon, 1967). Au cours de la métamorphose la vitamine A_2 est remplacée par la vitamine A_1.

Pour l'instant nous n'avons aucun renseignement sur le type de pigment qui est présent chez le Protée. Est-il de type primitif ou de type adulte ? Le cycle est-il normal ?

2. *Dégénérescence et pigments visuels.*

Quelques auteurs rapprochent la dégénérescence des photorécepteurs de la dystrophie rétinienne que l'on rencontre dans certaines anomalies congénitales (Wald, 1961) et de la déficience en vitamine A antixérophtalmique (Dowling et Sidman, 1962 ; Eakin et Westfall, 1962).

Dans ce dernier cas, nous savons aussi que l'hypervitaminose en cette même vitamine A, la déficience en acide pantothénique, en acide folique, en vitamine B_2 provoquent des malformations oculaires (Tuchmann Duplessis et Mercier-Parot, 1961) tout comme la thyroxine provoque des malformations oculaires chez l'Orvet (Raynaud, 1965). Peut-être ne s'agit-il que d'actions tératogènes.

On ne peut méconnaître l'importance d'une possible perturbation physiologique du cycle des pigments visuels. La vitamine A est nécessaire à la conservation de la structure et au développement normal de l'article externe des photorécepteurs (Dowling et Gibbons, 1961 ; Eakin, 1962, 1965 ; Campbell, 1965). Cette vitamine est stockée dans l'épithélium pigmentaire (Nilsson, 1964). A ce propos il convient de rappeler le peu d'importance des villosités de l'épithélium pigmenté de la rétine du Protée. C'est là l'indice d'échanges métaboliques réduits avec les cellules visuelles.

L'importance des caroténoïdes est reconnue dans la biochimie de la vision (Courtois et Perles, 1959). Cependant, pour envisager au niveau de l'organe visuel une carence d'origine alimentaire, on est

obligé d'admettre la théorie de Poulson (1964) et d'autres auteurs, théorie basée sur les effets d'une « économie » des ressources énergétiques disponibles dans le milieu souterrain. Dans cette hypothèse, à partir du fait que les caroténoïdes animaux sont pour la plupart d'origine végétale, on pourrait se demander si les apports de caroténoïdes exogènes dans le milieu souterrain sont suffisants.

En fait cette façon d'expliquer la « dégénérescence » des yeux ne nous paraît pas satisfaisante car tous les arguments fournis par la présente étude tendent à montrer que la réduction ontogénétique de l'appareil oculaire du Protée n'est pas le fait de facteurs non héréditaires, mais celui d'une évolution originale de tout l'animal.

Chapitre XIV.

MÉCANISMES DE L'AUTO-DIFFÉRENCIATION DES ÉBAUCHES OCULAIRES DU PROTÉE.

I. — Introduction.

L'étude de l'organogenèse et les quelques données fournies par les transplantations, exposées dans les chapitres précédents, nous permettent de connaître les réactions de l'ectoderme sus-oculaire du Protée à l'action inductrice qu'exerce sur lui la vésicule optique. Ces observations devaient être confirmées expérimentalement.

Obéissant aux lois de l'embryologie, l'œil du Protée se développe par auto-différenciation. On peut se demander quelle part prennent dans son développement deux groupes essentiels de tissus : dérivés neuroblastiques et dérivés épiblastiques qui, avec le mésenchyme, participent à sa construction.

La phase organogénétique est connue (chapitre I). On sait que le développement des tissus nerveux est ralenti et que les tissus d'origine épiblastique subissent une involution.

Les interactions rétine-ectoderme au cours de la phase dégénérative sont envisagées et deux facteurs mis en cause :

— une insuffisance dans l'induction,
— un défaut de compétence de l'ectoderme.

L'involution conduisant à la microphtalmie est-elle la cause, ou la conséquence de ces manifestations, ou est-elle simplement liée à l'intervention séparée ou concourante de ces facteurs ?

Pour tester la « capacité inductrice » de la vésicule optique, nous la placerons au-dessous d'un ectoderme étranger dont la « compétence » est connue. Inversement la « compétence » de l'ectoderme sera jugée en le soumettant à l'influence inductrice établie d'une vésicule oculaire étrangère.

II. — Induction par la vésicule optique.

(Potentialités du territoire rétinien comme inducteur secondaire et tertiaire).

Il a été procédé à un petit nombre de transplantations pour tenter d'évaluer l'influence de la vésicule optique sur l'organogenèse du cristallin et de la cornée.

A. — Greffes xénoplastiques homotopiques.

La vésicule optique primaire du Protée est implantée sous un volet d'ectoderme « présomptif » à la place de la vésicule optique du Pleurodèle qui est excisée ; les animaux sont conservés à 12-17°C.

1. *Première transplantation.*

Un mois après l'opération, l'œil greffé est visible comme un point noir sous un ectoderme semi-transparent. L'ébauche oculaire de l'hôte n'a pas été complètement enlevée et a régénéré. A partir du 45e jour on constate que le pouvoir inducteur de la rétine du Protée est plus faible et agit plus lentement que celui de la rétine du Pleurodèle. Conservé trois mois le greffon se développe faiblement, cependant un cristallin de petite taille se différencie.

2. *Seconde transplantation.*

La rétine du greffon de Protée induit une faible transparence dans l'ectoderme du Pleurodèle et le pigment s'écarte de l'axe optique. Après un an, on observe un cristallin de type Protée, et l'ectoderme de l'hôte forme une cornée dermoïde bombée, mais épaisse, devant l'œil greffé.

3. *Troisième transplantation.*

Cette transplantation a échoué.

B. — Greffes xénoplatiques hétérotopiques.

Une seule transplantation d'ectoderme non présomptif du flanc du Pleurodèle a été effectuée au-dessus de la vésicule oculaire (ici secondaire) du Protée au moment où s'exercent les phénomènes inducteurs secondaires et tertiaires.

Après 20 jours, on observe l'apparition d'une légère transparence dans l'axe optique. A deux mois, l'œil opéré est plus transparent que l'œil témoin du Protée, mais sa transparence n'est pas parfaite et s'établit avec un retard considérable (un mois environ) par rapport à celle de l'œil du Pleurodèle témoin. Il ne semble pas y avoir formation d'une chimère entre les ectodermes, car tout autour de l'axe optique le greffon a conservé ses chromatophores jaunes typiques. Une légère infiltration des éléments de l'hôte existe seulement sur le bord du greffon.

Dans l'axe de l'œil, on n'observe pas de pigment, et les téguments sont plus bombés que ceux de l'œil du Protée témoin. Plus transparents, ils ne sont cependant pas plus minces car ils conservent deux couches de cellules. On observe aussi un petit cristallin analogue à celui de l'œil témoin.

Les résultats obtenus, en raison du faible nombre de transplantations, ne permettent de formuler que des conclusions provisoires. On peut suggérer cependant que, relativement à la différenciation d'une cornée et d'un cristallin, le pouvoir inducteur de la vésicule optique du Protée agit plus lentement que celui de la vésicule optique du Pleurodèle. Sur ce point, les données expérimentales sont en accord avec les données de l'organogenèse où, sans présumer de sa prédétermination, on observe une induction secondaire très lente d'un cristallin de petite taille et d'une cornée dermoïde.

Les données expérimentales sont aussi en accord avec la thèse de Cahn (1959) pour qui la dégénérescence du cristallin, chez les poissons cavernicoles (*Anoptichthys* et *Amblyopsis*), est due à une déficience de l'action inductrice exercée par une vésicule optique réduite, et qui est, elle-même, le résultat d'un ralentissement de la croissance.

Chez le Protée ce pouvoir inducteur est faible, car il est incapable d'achever la construction des dérivés épiblastiques et d'éviter leur involution. Le pouvoir inducteur persiste encore chez des animaux sub-adultes où les bords de l'épithélium pigmenté de la rétine sont capables de régénérer un cristallin rudimentaire. Ceci est conforme à l'opinion générale (Jacobson, 1966) admettant que les processus organisés et régulés du développement commencent dès l'ovogenèse et se terminent avec la mort de l'animal.

III. — Compétence de l'ectoderme.

Nous avons procédé à un certain nombre de transplantations afin de déterminer la compétence de l'ectoderme en suite de l'induction de la vésicule optique.

Chez le Protée, il est relativement facile de séparer l'ectoderme des tissus profonds et très peu de mésenchyme est entraîné. Par contre, il est moins facile de maintenir le greffon en place car il tend à s'enrouler sur lui-même.

A. — Greffes xénoplastiques homotopiques d'ectoderme présomptif.

1. *Première transplantation.*

Un volet d'ectoderme du Pleurodèle a été découpé au-dessus de la vésicule optique primaire et remplacé par un volet d'ectoderme « présomptif » du Protée, prélevé de la même façon.

Le pigment disparaît du greffon. Après 13 jours, l'ectoderme du Protée n'a que peu changé, alors qu'au-dessus de l'œil du Pleurodèle témoin la cornée est bien différenciée. L'animal n'ayant pu être conservé plus longtemps, nous ne possédons pas d'indications sur l'évolution ultérieure de la greffe. L'ectoderme du Protée reste plus épais que l'ectoderme de l'hôte. L'œil qui se trouve au-dessous pos-

sède une rétine aussi grosse que celle de l'œil témoin, mais ne possède ni cristallin, ni cornée.

2. *Seconde transplantation.*

L'embryon de Pleurodèle a reçu un volet d'ectoderme présomptif de Protée. Après deux mois on pourrait croire que l'ectoderme du greffon est devenu transparent au-dessus d'un œil presque aussi développé que l'œil témoin. L'examen histologique montre que l'ectoderme de l'hôte a remplacé les tissus du greffon.

L'ectoderme présomptif du Protée, transplanté au-dessus de la vésicule optique du Pleurodèle ne réagit pas au début du développement et ne donne ni cristallin, ni cornée. Après deux mois, l'ectoderme du Protée est remplacé par l'ectoderme de l'hôte et, dès lors, l'œil se développe parfaitement.

Ces expériences montrent que l'ectoderme présomptif du Protée réagit plus lentement que celui du Pleurodèle ; mais elles ne permettent pas de décider si cet ectoderme est, ou n'est pas, à même de donner un cristallin et une cornée.

B. — Greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ectoderme indifférent.

L'ectoderme non présomptif prélevé sur le flanc du Protée est greffé au-dessus de l'ébauche oculaire du Pleurodèle à la place de l'ectoderme qui la recouvrait.

Dans cette expérience, un embryon de Protée pouvant servir de donneur à plusieurs hôtes, nous avons pu procéder à deux séries de transplantations.

1. *Première série :* 21 transplantations ont été pratiquées.

Le greffon d'ectoderme du flanc de l'embryon du Protée a été prélevé et greffé au-dessus de la région optique de jeunes embryons de Pleurodèle au stade bourgeon caudal.

Au cours de cette opération, l'ectoderme isolé se replie sur lui-même, il adhère aux instruments plus qu'à la plaie lorsqu'elle est peu profonde. Les plaies ont donc été creusées et de ce fait la partie distale de la vésicule optique primaire a souvent été enlevée. Ceci explique que la plupart des greffons se trouvent au-dessus d'une ébauche oculaire de Pleurodèle, plus ou moins lésée, qui doit se régénérer avant de se développer. Cet écueil a été évité dans la seconde série.

Dans cette première série, 17 greffons sur 21 sont acceptés par l'hôte et correctement disposés au-dessus de l'ébauche oculaire.

Suivant le degré apparent de transparence les greffes peuvent être groupées en trois catégories.

a. Le greffon est blanc et demeure visible.

1) L'œil qui se trouve au-dessous du greffon ne se régénère pas, ou très lentement, et l'animal reste borgne ou microphtalme. L'œil témoin est développé et possède un cristallin et une cornée (7 cas compris entre 29 et 93 jours).

2) L'œil se développe, mais le greffon s'est déplacé (deux cas âgés de 30 jours).

b. Etat intermédiaire.

1) Le greffon reste blanc, au-dessus d'un œil qui commence à se développer (trois cas âgés de 25 à 41 jours).

2) Au-dessus d'un œil en voie de développement, le greffon apparaît semi-transparent ou bien une partie du greffon reste opaque et l'autre partie est semi-transparente (deux cas âgés de 103 jours). Auparavant les greffes sont passées par la phase précédente (b.1) qui peut être considérée comme intermédiaire.

c. Le greffon qui se trouve au-dessus d'un œil bien développé a disparu à l'observation macroscopique et semble transparent (trois cas de 33, 93, 103 jours). Dans ces cas, le greffon est passé par les phases intermédiaires décrites en (b. 1) ou (b. 2).

Discussion de l'expérience.

Si on se limitait à un examen macroscopique, on pourrait conclure un peu hâtivement que les téguments du Protée, explantés au-dessus de l'ébauche oculaire du Pleurodèle, deviennent transparents et se transforment en cornée lorsque l'œil atteint un développement suffisant.

La réalité est moins simple ainsi que le prouvent les remarques suivantes.

1) De façon générale, jusqu'au 25-30e jour, le greffon reste blanc et opaque ; l'ectoderme du Protée est plus épais que celui de l'hôte. Cet état n'évolue pas de façon apparente chez les individus borgnes ou microphtalmes.

2) A partir du moment où l'œil se développe, le greffon devient de moins en moins apparent car il est remplacé par les téguments de l'hôte qui se transforment en cornée. Ultérieurement un cristallin peut se former. Ce phénomène de remplacement des téguments a déjà été évoqué.

3) Lorsque l'œil ne se développe pas les tissus du greffon restent visibles pendant des périodes pouvant atteindre 93 jours. On pourrait penser que les cellules de l'ectoderme du Protée ne sont pas ou ne sont que partiellement résorbées. En fait, l'ectoderme « indifférent » du greffon transplanté au-dessus de l'œil du Pleurodèle est, dans tous les cas, remplacé par les tissus de l'hôte. L'aspect blanchâtre n'est plus celui de l'ectoderme du Protée, mais provient de la présence d'une lame conjonctive qui se trouve au niveau de la membrane basale.

Chez les animaux opérés, lorsque l'œil se développe, la lame de mésoderme qui s'interpose entre l'œil et l'ectoderme semble s'opposer à la formation d'un cristallin et d'une cornée. Cependant, après deux ou trois mois cette condensation de conjonctif peut disparaître et l'ectoderme du Pleurodèle devient semi-transparent.

4) La compétence de l'ectoderme non présomptif du Protée ne peut être démontrée, mais, si elle existe, elle ne peut se manifester qu'avec un net retard par rapport à la compétence de l'ectoderme du Pleurodèle.

2. *Seconde série :* 11 transplantations ont été effectuées.

Un volet d'ectoderme non présomptif du flanc du Protée est placé au-dessus de la vésicule optique primaire de 11 embryons de Pleurodèle après ablation de l'ectoderme présomptif de la cornée. Pour que la cicatrisation et le développement soient plus rapides, les Pleurodèles sont conservés à 20-22°C et non à 12-16°C comme précédemment.

Destinée du greffon.

a. Cinq jours après l'opération.

1) Le greffon blanchâtre et opaque ne laisse pas apercevoir l'œil, alors que la sclérotique de l'œil témoin se pigmente et que le cristallin est visible. On n'observe ni substitution, ni réaction positive de l'ectoderme.

2) L'allongement de la tête et les différences de rythme de croissance (le greffon très grand au début, devient petit) provoquent souvent un déplacement du greffon vers l'avant de la tête. Après deux jours toutes les greffes prennent place dans l'axe de l'œil, le 5e jour trois sont notablement déplacées par rapport à cet axe.

b. De une semaine à 10 jours après l'opération.

1) Chez les animaux dont le greffon est bien placé au-dessus de l'œil, le greffon demeure opaque (trois cas), alors que l'œil témoin possède une cornée transparente.

2) Individus chez lesquels le greffon s'est partiellement déplacé (six cas).

a) La région oculaire au-dessous du greffon est invisible car il reste opaque.

b) La région de l'œil recouverte par de l'ectoderme Pleurodèle se transforme en cornée transparente et laisse apparaître le cristallin, ainsi que la sclérotique de couleur noire et l'iris qui présente une teinte dorée.

3) Dans un exemplaire, le greffon n'occupe plus l'emplacement de l'œil du Pleurodèle et celui-ci se développe normalement.

c. Après 10 jours d'expérience et jusqu'au moment du sacrifice de l'animal, les individus opérés peuvent être groupés de la façon suivante.

1) Un cas : le greffon n'est plus au-dessus de l'œil.

2) Six cas : le greffon est déplacé, il recouvre la zone antérieure ou supérieure de l'œil. L'œil se développe avec un cristallin et un fragment de cornée de type Pleurodèle. Le greffon présente un aspect opaque.

L'examen histologique montre que, entre 10 et 12 jours, les cellules ectodermiques du Pleurodèle remplacent celles du Protée. A la place du greffon se forme une épaisse lame prenant les colorants spécifiques du tissu conjonctif. Un cristallin se développe.

Entre 15 et 17 jours, il ne reste du greffon que quelques cellules ectodermiques et, dans le prolongement de la membrane basale de l'ectoderme, une lame conjonctive souvent repliée sur elle-même. Après un mois (figure f, planche XI) cette lame qui recouvre l'œil est responsable de l'aspect opaque de la zone greffée.

3) Trois cas : le greffon se trouve dans l'axe de l'œil. Dans un cas, le greffon d'abord opaque est devenu translucide et renferme alors des mélanophores et chromatophores provenant de l'hôte. A ce moment là, l'ectoderme de l'hôte s'est substitué à l'ectoderme du greffon. Un cristallin de petite taille se développe.

Dans les deux autres cas, entre 12 et 17 jours, on assiste à la formation d'une chimère entre les ectodermes. Il n'y a pas de cristallin.

Dans ces trois cas, on observe une lame conjonctive au-dessous de l'ectoderme. Il ne se forme pas de cornée.

Discussion.

La présence d'une lame d'aspect hyalin et qui prend les colorants du tissu conjonctif, semble liée à l'interaction des tissus Protée-Pleurodèle. Toujours située au-dessous de l'ectoderme de l'hôte, elle pourrait provenir de la condensation de mésenchyme. Ce phénomène avait été observé dans l'homogreffe réalisée chez *Alytes obstetricans* par Du Pasquier (1965). Horton (1969) cite de nombreux cas, chez les Anoures, où la persistance des couches fibreuses du greffon est caractéristique des greffes de peau xénoplastiques. Chez *Xenopus laevis,* la persistance du *stratum compactum* donne à la greffe un aspect blanchâtre. Les greffes de peau entière peuvent être une source de tissu conjonctif (Steen, 1970). Pour Cohen (1966) l'épaississement du collagène dermique marque la période de latence précédant le rejet de l'homogreffe cutanée chez *Diemictylus viridescens.*

Ces phénomènes de tolérance à court terme, suivis de résorption, sont probablement d'ordre immunologique, comme cela a été démontré chez de nombreuses espèces animales, en particulier chez les Anoures et les Urodèles (Du Pasquier, 1965, 1970 ; Houillon, 1967 ; Charlemagne et Houillon, 1968 ; Cohen, 1966, 1968 ; Houillon, Tournefier et Charlemagne, 1969 ; Borysenko, 1969). L'invasion lymphohistiocytaire de la greffe serait liée à la maturation lymphocytaire du thymus (Horton, 1969).

Dans tous les cas, le greffon est remplacé par les tissus de l'hôte à partir desquels se développent cornée et cristallin. Dans les trois cas où le greffon est bien en place au-dessus de l'œil, le remplacement est plus lent et la formation du cristallin et de la cornée est retardée.

Dans le cadre de cette expérience, on peut dire que la compétence de l'ectoderme du Protée à une induction rétinienne étrangère est

négative jusqu'au 17e jour et même jusqu'au 30e jour. La réponse de l'ectoderme Protée ne peut être démontrée. L'organogenèse du Protée montre qu'elle existe, aussi doit-on conclure qu'elle est plus tardive que celle de l'ectoderme Pleurodèle et ne peut apparaître dans les conditions expérimentales mises en œuvre.

C. — Greffes xénoplastiques homotopiques de vésicule optique.

Une vésicule optique primaire étrangère est transplantée sous l'ectoderme présomptif de l'orbite du Protée.

1. *Première transplantation.*

Le Protée est l'hôte d'une vésicule optique de Pleurodèle. Après un mois, l'ectoderme cornéen appartenant au Protée est moins transparent et plus épais que l'ectoderme témoin du Pleurodèle.

2. *Deuxième transplantation.*

L'embryon du Protée a reçu une vésicule optique de Pleurodèle. Après un mois, on observe une légère transparence de l'ectoderme Protée au-dessus de l'œil Pleurodèle. Elle est moindre que la transparence de l'ectoderme au-dessus de l'œil témoin du Pleurodèle. L'œil opéré possède un cristallin de type « Protée » et l'ectoderme cornéen légèrement bombé est mince, mais ce n'est pas une vraie cornée.

3. *Troisième transplantation.*

L'embryon de Protée a reçu une vésicule optique de Pleurodèle dans l'orbite. Les téguments Protée qui recouvrent le greffon sont légèrement transparents 25 à 30 jours après l'opération. A sept mois les téguments prennent l'aspect d'une cornée transparente. Ce sont des tissus Protée très amincis et transparents, mais ils ne correspondent pas à une vraie cornée. Le cristallin fait défaut ; peut-être est-ce dû à un défaut d'orientation de la vésicule optique greffée.

4. *Quatrième transplantation.*

L'embryon de Protée a reçu une vésicule optique primaire d'Euprocte sans ectoderme. Il a reçu également une vésicule optique pourvue de son ectoderme sus-jacent.

Après un mois, les deux yeux se développent. Les téguments Protée restent semi-opaque. Le développement du cristallin paraît inhibé sous l'ectoderme Protée, tandis que le cristallin s'édifie sous l'ectoderme Euprocte.

Ce phénomène a également été observé (chapitre XII) dans quatre cas de transplantation où le greffon Euprocte est transplanté dans l'orbite du Protée ; les téguments Euprocte donnent un cristallin et forment une cornée.

Ces greffes prouvent que l'ectoderme présomptif du Protée, soumis à une action inductrice normale, présente une très faible compétence

en ce qui concerne la différenciation d'une cornée et peut-être d'un cristallin. Cette compétence ne dépasse pas celle observée au cours de l'organogenèse normale de l'œil du Protée.

D. — Greffes xénoplastiques hétérotopiques de vésicule optique.

1. *Première greffe.*

L'embryon de Protée porte, sur le flanc, une vésicule optique de Pleurodèle séparée de son ectoderme. Le greffon est recouvert par l'ectoderme du Protée. A 18 jours, les téguments conservent deux couches de cellules et laissent à peine deviner la tache noire du greffon.

2. *Deuxième greffe.*

L'embryon de Protée a reçu sur le flanc une ébauche oculaire d'Euprocte. Les tissus du Protée recouvrent le greffon et vers 17 à 21 jours le cristallin est visible et la transparence des téguments est du type Protée. L'animal est sacrifié à 31 jours.

3. *Troisième greffe.*

L'embryon de Protée a reçu sur le flanc une ébauche oculaire d'Euprocte. L'ectoderme du flanc recouvre le greffon et laisse à peine deviner la capsule optique. L'œil se développe. A 34 jours, il possède un cristallin rudimentaire. Les téguments restent épais.

4. *Quatrième greffe.*

Il s'agit de la greffe d'une vésicule optique primaire de Pleurodèle insérée sous un volet d'ectoderme du flanc du Protée. Après 32 jours l'ectoderme du Protée ne s'est pas modifié et demeure épais. Le cristallin qui se forme par la suite est de type Protée.

Rappelons les résultats obtenus à la suite de greffes hétérotopiques d'ébauche oculaire d'Euprocte ou de Pleurodèle sur le flanc du Protée. Dans cinq cas, au bout de quelques jours, l'ectoderme du Protée recouvre l'ectoderme du greffon et le remplace. On observe ensuite que l'ectoderme éprouve une certaine difficulté pour former un cristallin et ne peut devenir transparent.

E. — Bilan des greffes.

1. *Greffes xénoplastiques homotopiques d'ectoderme présomptif.*

Dans deux cas, la réaction de l'ectoderme n'a pas pu se manifester ; la greffe est négative puisque par la suite le greffon est le siège de phénomènes de résorption.

2. *Greffes xénoplastiques hétérotopiques d'ectoderme indifférent.*

La réaction de l'ectoderme ne s'est pas manifestée dans vingt-six cas où des phénomènes de résorption du greffon ont exercé leurs effets.

3. *Greffes xénoplastiques homotopiques de vésicule optique normale sous l'ectoderme présomptif.*

Dans quatre cas, la réaction de l'ectoderme se révèle être tardive et faible.

4. *Greffes xénoplastiques hétérotopiques de vésicule optique normale sous un ectoderme indifférent.*

Dans quatre cas, la réaction de l'ectoderme se manifeste faiblement.

En résumé.

Dans les conditions normales d'élevage on constate que l'ectoderme du Protée est compétent pour édifier un cristallin et une cornée sous l'influence inductrice exercée par la vésicule optique. Mais cette compétence est très faible et se manifeste à peine expérimentalement par rapport à la compétence de l'ectoderme du Pleurodèle ou de l'Euprocte.

IV. — Discussion.

L'expérience montre que l'ectoderme du Protée possède, par rapport à l'ectoderme des autres Urodèles, une compétence moindre à se transformer en cristallin et en cornée transparente sous l'induction exercée par la rétine. Si on considère la faible aptitude de la rétine à se développer, ainsi que la faiblesse de son pouvoir inducteur sur les dérivés épiblastiques de l'œil, on comprend aisément que le développement de l'œil du Protée, en dépit d'une phase initiale très positive et malgré sa longue durée, n'engendre finalement qu'un organe réduit. Il semble vraisemblable que ces événements morphogénétiques sont liés entre eux et retentissent réciproquement les uns sur les autres. L'exactitude de cette proposition a été démontrée par Balinsky et Gabie (1957, 1960) dans le cas du cristallin et de la rétine des Anoures.

S'il est permis de donner une « image » du phénomène, nous dirions que les « facteurs » qui conditionnent l'induction d'origine rétinienne et la compétence de l'ectoderme sont spécifiquement « dilués » dans le temps, ou bien « freinés » au niveau de leur action sur les tissus. Ainsi pourrait-on expliquer le ralentissement de l'organogenèse, le développement rétinien incomplet et la lente involution des tissus d'origine épiblastique.

Pour pousser plus loin l'étude des processus organogénétiques oculaires du Protée, il serait nécessaire de mieux connaître les mécanismes généraux, physiologiques et biochimiques de l'induction et de la compétence des tissus (Holtfreter et Hamburger, 1956 ; Nieuwkoop, 1958 ; Reyss-Brion, 1965, Brachet, 1965 ; Denis, 1966 et Suzuki, 1968).

V. — Conclusions.

Dans l'état actuel des recherches, l'observation de l'organogenèse et l'expérimentation conduisent à penser que la régulation de l'organogenèse de l'œil du Protée, au stade bourgeon caudal et à des stades plus avancés, se manifeste, comme dans le cas général, par une induction rétinienne et par une compétence de l'ectoderme ; cependant les réactions de ces tissus sont spécifiquement plus faibles et plus lentes que celles que l'on observe chez les Urodèles épigés.

Chapitre XV.

MORPHOGENÈSE ET RÉGÉNÉRATION DE L'ŒIL ET DU CRISTALLIN.

I. — Introduction.

Nous rappellerons que l'œil du Protée se développe par auto-différenciation et que l'organogenèse est conditionnée par le faible « pouvoir inducteur » de la vésicule optique, ainsi que par une « compétence » ectodermique réduite par rapport à celle des Urodèles épigés.

Il convient de confronter les données fournies par l'étude des phénomènes de régénération et celles découlant des observations précédentes.

L'œil est-il capable de régénérer ses tissus lorsqu'il est extirpé partiellement, ainsi qu'il le peut chez de jeunes Tritons ?

Le pouvoir inducteur de la cupule optique persiste-t-il chez la larve, au moment où s'exercent les phénomènes de dégénérescence qui affectent le cristallin et la cornée dermoïde ?

Enfin, il convient de tester le pouvoir de régénération du cristallin. Est-il chez l'adulte tel que chez un certain nombre d'Urodèles ? « Chez beaucoup d'Urodèles, le pouvoir inducteur de la cupule persiste toute la vie, et chez l'adulte, l'œil peut régénérer un cristallin après excision de ce dernier », Gallien (1958) ; Lopashov et Stroeva (1963) partagent cette opinion ainsi que de nombreux autres auteurs.

II. — Régénération de l'œil.

La régénération de l'œil et, en particulier, la régénération de la rétine nerveuse à partir de l'épithélium pigmenté et de la choroïde, a été établie chez les Urodèles (Stone, 1947, 1950, 1955, 1959 ; Hasegawa, 1958, 1965).

Une morphogenèse régénératrice de l'ébauche oculaire par autorégulation, ne peut être exclue à priori chez le Protée, car des phénomènes de régénération ont été observés chez cet Urodèle au niveau des membres et de la queue (Kammerer, 1905 ; Gadeau De Kerville, 1914 ; Schreiber, 1935). Il convient de rappeler, à ce propos, que tous les auteurs s'accordent pour souligner la lenteur des phénomènes de régénération chez cet Urodèle (Aljančič et Sket, 1964).

Pour tenter de résoudre ce problème, nous avons extirpé l'œil gauche de deux jeunes individus, l'autre œil servant de témoin. Les Protées utilisés dans ces expériences sont au stade du bourgeon caudal. La technique est la même que celle employée pour les animaux soumis à des transplantations. La seule différence est que nous nous sommes efforcé de limiter le prélèvement à la partie distale de l'ébauche oculaire, la zone diencéphalique du pédicule demeurant en place, comme dans les expériences de Jolly (1950).

Les animaux sont maintenus à une température comprise entre 13 et 16°C.

1. Le premier opéré montre, après 32 jours, un début de régénération de l'œil. Il est sacrifié soixante jours après l'opération ; la régénération est confirmée par l'étude histologique.

La partie nerveuse de l'œil a été régénérée (figure n° 32). Elle est aussi importante que celle de l'œil témoin. Reliée au diencéphale par le pédicule du nerf optique, elle est entourée par un épithélium pigmentaire et par une sclérotique sur laquelle s'attachent les muscles extrinsèques de l'œil. Cependant, elle ne présente pas la stratification habituelle des diverses couches de la rétine.

Les composants épiblastiques de l'œil subissent un sort différent. La cornée est absente, ce qui est normal si on considère la distance (182 μ) qui sépare la cupule optique du tégument. Cette zone intermédiaire ne renferme que quelques lacunes vasculaires, occupées par de nombreux lymphocytes, érythrocytes et granulocytes éosinophiles, d'après la classification des tissus sanguins du Protée (Jordan, 1932).

Le sort du cristallin est différent ; un cristallin de petite taille (55 μ) a été régénéré. Comme le montrent les coupes, le cristallin se forme à partir du matériel ciliaire ventral de la rétine dans lequel le repli de l'épithélium pigmentaire et de la rétine ciliaire est hypertrophié. Ce cristallin est constitué par des cellules épithéliales se reployant pour former une vésicule. Entouré par une membrane, il est ainsi rattaché à la rétine ciliaire, peut-être même à la partie ganglionnaire de la rétine.

La régénération du cristallin du Protée ne s'effectue pas à partir de la zone dorsale de l'iris, comme c'est le cas pour de nombreux Urodèles (Wachs, 1914 ; Ballard, 1939 ; Stone et Chase, 1941 ; Mikami, 1941 ; Dinnean, 1942). On remarque aussi que le cristallin s'individualise sans que pour autant la rétine ait achevé sa différenciation. Il en est de même chez les jeunes Tritons (Lopashov, 1963) où il suffit que l'iris possède une structure larvaire (Stone, 1955).

2. Le deuxième animal opéré fut conservé pendant 105 jours. L'examen montre que l'œil n'a pas été régénéré et que l'animal est borgne. On peut supposer que dans ce cas, l'ébauche oculaire a été entièrement prélevée.

3. Trois Pleurodèles, au stade du bourgeon caudal, ont subi des manipulations identiques à celles utilisées pour les Protées. L'œil de

ces animaux est régénéré en 18 à 30 jours. A ce moment, l'appareil oculaire apparaît comme un œil microphtalme, pourvu d'une cornée, d'un cristallin et d'un globe oculaire pigmenté.

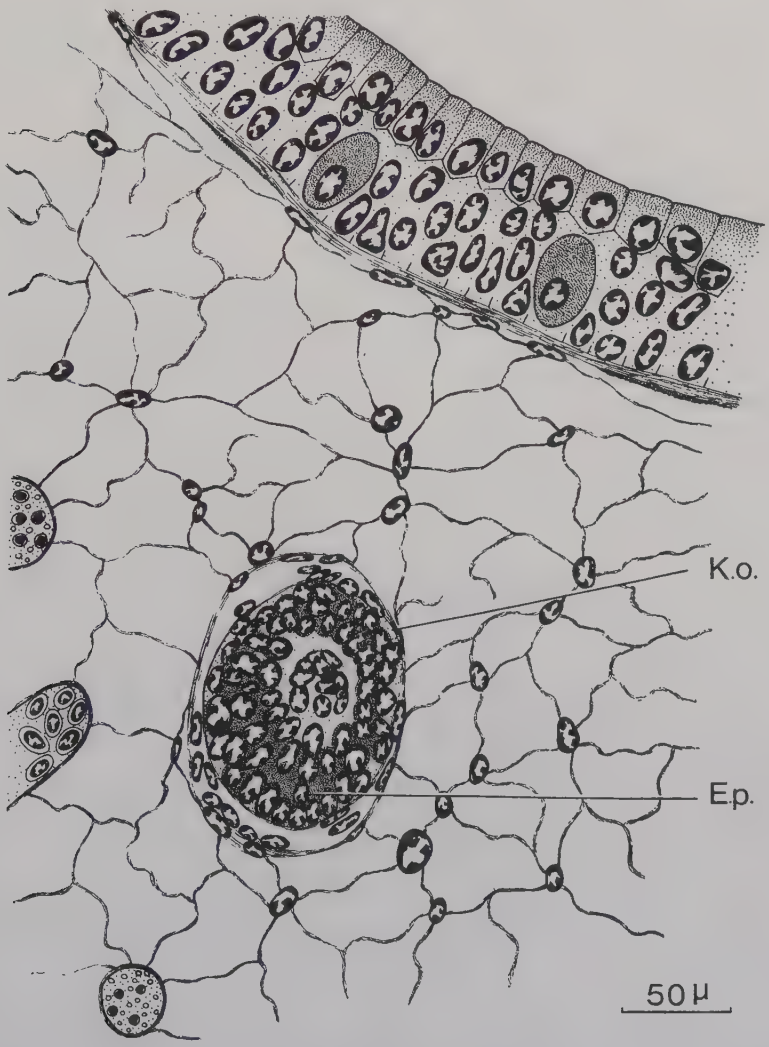


Fig. 31. — Œil de Protée, 52 jours après l'excision du cristallin. L'opération semble avoir provoqué une accélération de la « régression » qui affecte l'œil.

Nous rappellerons que, lors des expériences de transplantation effectuées sur le Pleurodèle, on a constaté un certain nombre de cas de régénération de l'œil. Cette régénération n'a pas été observée chez le Protée donneur.

Il convient de noter que les greffons du Protée transplantés dans l'orbite ou sur le flanc du Pleurodèle et de l'Euprocte ont toujours présenté un développement difficile. Dans les cas les plus favorables ils atteignent un développement égal à celui qu'ils auraient eu normalement. Compte tenu du retard dû au choc opératoire, l'ensemble de ces caractères témoigne du faible pouvoir auto-régulateur et morphogénétique de l'ébauche oculaire du Protée.

III. — Régénération du cristallin.

A. — Régénération expérimentale du cristallin chez la larve et le jeune.

Les larves possèdent un cristallin issu de l'ectoderme, comme chez tous les Vertébrés. La vésicule du cristallin se sépare de l'ectoderme. Des fibres cristalliniennes primitives et un nucleus se forment à partir des cellules de la paroi postérieure de la vésicule. Le cristallin n'achève pas son développement car, précocement, des phénomènes de réduction se manifestent.

La formation d'un nouveau cristallin est-elle possible à ce stade ? Le Protée réagit-il comme les Tritons et les Salamandres chez qui (Colucci, 1891 et Wolff, 1895), lorsqu'on enlève le cristallin, un nouveau cristallin régénère ? Le plus souvent, la régénération s'effectue à partir de la zone dorsale de l'iris (Stone, 1952 ; Reyer, 1954). La régénération du cristallin se manifeste en trois à quatre semaines chez la larve d'un autre Urodèle cavernicole, *Typhlotriton spelaeus* (Stone, 1964).

Afin d'étudier ces manifestations, nous nous sommes adressé à de jeunes larves de Protée, âgées de 20 à 29 jours (stade du membre antérieur à trois doigts et du membre postérieur cylindro-conique) ; à ce stade le cristallin est bien individualisé.

Chez trois exemplaires, le cristallin de l'œil gauche a été prélevé par incision de la cornée dermoïde. L'humeur vitrée étant peu abondante, le cristallin et la rétine sont pratiquement contigus, aussi convient-il de prendre soin de ne pas léser la rétine.

On peut juger du succès de l'opération en constatant la présence dans la coupelle opératoire, du cristallin qui se présente sous la forme d'une minuscule sphère transparente, dont il est facile de vérifier l'intégrité.

La blessure se referme d'elle-même dans le milieu de Holtfreter employé au cours de l'opération. Les spécimens sont maintenus dans une cave dont la température varie entre 13 et 18°C. Les animaux sont conservés pendant une période de deux mois à un an, durée plus longue qu'il n'est habituel pour ce genre d'expérience qui, d'ordinaire, exige un mois environ (Stone, 1952 ; Stone et Steinitz, 1953 ; Reyer, 1954).

1. Le premier Protée et un Euprocte témoin sont élevés pendant 52 jours.

Trente jours après l'opération, le processus de régénération du cristallin est manifeste chez l'Euprocte. A 45 jours, le cristallin est visible.

Il n'en est pas de même pour le Protée. Au-dessus de l'œil témoin, les téguments sont plus minces (3 couches de cellules et 53 μ d'épais-

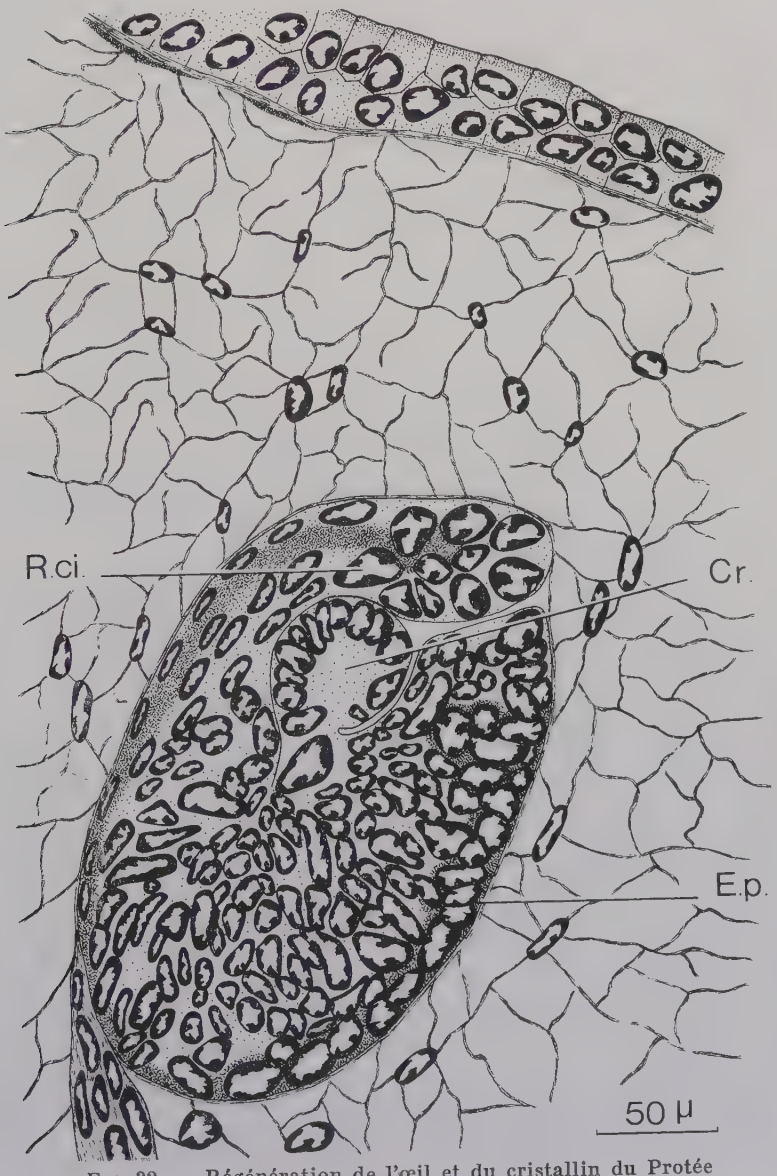


Fig. 32. — Régénération de l'œil et du cristallin du Protée 60 jours après l'opération.

seur) que latéralement (4 à 5 couches de cellules et 72 à 77 µ d'épaisseur). Cet œil témoin présente un diamètre moyen de 303 µ. Sa taille relative est égale à 0,95 % de celle du corps. Il est pourvu d'une rétine, d'un cristallin dont le diamètre moyen est de 80 µ (le rapport cristallin/corps = 2,5 ‰, le rapport cristallin/œil = 26 %), et d'un limbe scléral qui s'accole à la basale conjonctive du derme.

L'œil opéré est enfoncé dans l'orbite, loin au-dessous des téguments (123 µ). Les téguments sont constitués de quatre couches de cellules ; ils ont une épaisseur comprise entre 68 et 78 µ, et recouvrent l'œil sans perdre leur pigment dermique (figure n° 31).

Le diamètre moyen de l'œil n'est que de 154 µ ; sa grandeur relative est égale à 0,27 %. Il présente l'aspect d'une vésicule close. Les enveloppes persistent et comprennent une sclérotique mince, une choroïde et un épithélium pigmentaire. L'œil est vascularisé et les enveloppes conservent leur structure normale ; par contre, les éléments nerveux de la rétine disparaissent. L'ensemble a subi une réduction de volume, l'organe se refermant et se contractant sur lui-même.

Le cristallin n'a pas été régénéré et son extirpation semble avoir provoqué une accélération manifeste de la régression centripète qui affecte l'œil. Ce phénomène peut être comparé à la désintégration des structures qui succède à une intervention et précède la régénération chez le Triton (Stone, 1950, 1960), mais dans le cas du Protée, comme chez l'Amblystome larvaire (Lopashov, 1963), les parties endommagées ne sont pas remplacées.

2. Le deuxième Protée et un Euprocte témoin sont conservés douze mois après l'opération.

Le cristallin de l'Euprocte a été régénéré et s'est développé comme le cristallin non excisé. Les fibres cristalliniennes secondaires donnent une lentille transparente.

L'œil témoin du Protée est légèrement moins grand (289 µ) que l'œil opéré (295 µ). Le cristallin étant sensiblement sphérique, l'œil présente un limbe scléral.

L'œil opéré (figure n° 33) présente des caractères normaux ; il est constitué d'une rétine, de cellules visuelles, d'un nerf optique qui rejoint le diencéphale et d'une choroïde vascularisée.

Les téguments sont à peine moins épais dans l'axe de l'œil (80 µ) que dans les régions latérales. Ils présentent cinq couches de cellules, dont de nombreuses cellules de Leydig.

Le limbe scléral appliqué contre la rétine passe au-dessous de la lame conjonctive du derme. L'emplacement du cristallin est occupé par les cellules de la couche ganglionnaire de la rétine, mais aussi par un épaississement du bord ventral du repli de l'épithélium pigmentaire et de la rétine ciliaire (comparable au stade 4 de la régénération du cristallin d'après Reyer, 1954). Le régénérat aplati est presque aussi gros (62 µ) que le cristallin normal (77 µ).

3. Le troisième Protée est conservé également pendant un an. L'œil témoin mesure 334 μ de diamètre. Il possède une rétine et quelques cellules visuelles bien différenciées. Il possède aussi un cristallin (79 μ) présentant des figures de lyse cellulaire, une chambre antérieure de l'œil et un limbe scléral qui s'accole à la lame conjonctive dermique. Les téguments qui renferment de nombreuses cellules de Leydig sont plus minces dans l'axe de l'œil (58 μ) que latéralement (74 μ).

L'œil opéré, légèrement enfoncé dans l'orbite, est plus réduit (157 μ de diamètre moyen). Il forme une vésicule close où la masse nerveuse rétinienne est entourée par l'épithélium pigmentaire et par la

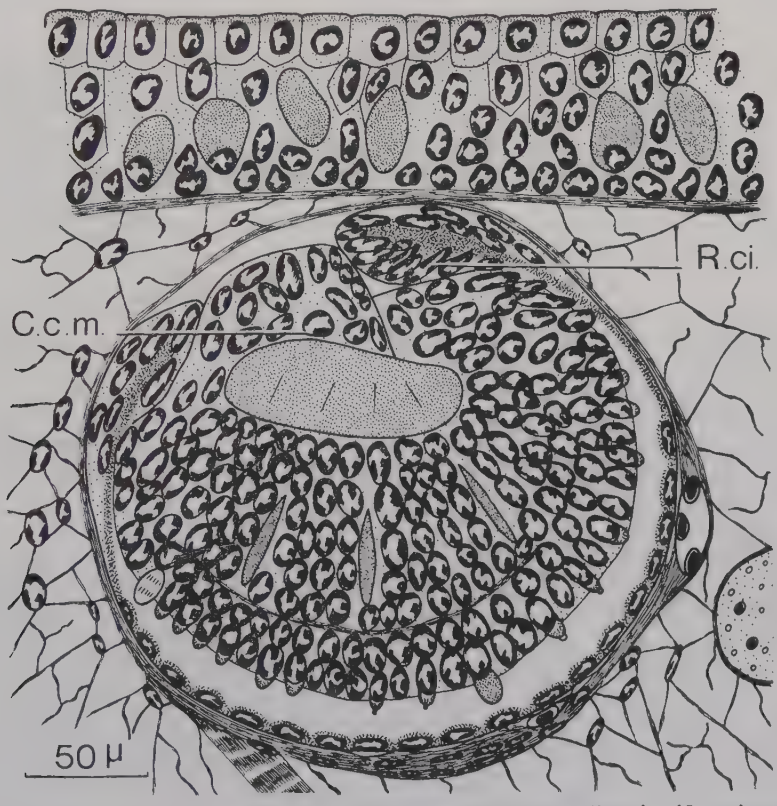


Fig. 33. — Dessin d'une coupe méridienne dans l'œil de Protée, 12 mois après l'excision du cristallin. La place du cristallin est occupée par les cellules de la couche ganglionnaire de la rétine et par un épaississement du bord ventral du repli épithélium pigmenté-rétine ciliaire.

sclérotique. Sur la sclérotique s'attachent les muscles extrinsèques de l'œil. Le nerf optique rejoint le diencéphale. Les téguments qui renferment des cellules de Leydig passent, sans modification, au-dessus de l'œil.

Le cristallin n'a que partiellement été régénéré, mais son extirpation semble avoir précipité les phénomènes centripètes de réduction qui affectent l'œil.

Les expériences de régénération de l'œil et du cristallin montrent que, entre le moment de l'éclosion et l'âge de un an, le cristallin peut être plus ou moins régénéré, mais avec une certaine lenteur (douze fois plus lentement environ) et avec moins de régularité que chez les autres Urodèles. On note également que les potentialités de régénération ne sont pas aussi étroitement limitées que celles de *Triturus viridescens*, où ce pouvoir est lié à la zone dorsale de l'iris (Stone, 1952). Chez le Protée, la régénération du cristallin prend son origine dans le repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine, comme chez le poisson *Misgurnus anguillicaudatus* (Sato, 1961).

Les résultats sont également comparables à ceux que l'on a observés pour les cristallins défectueux obtenus après enlèvement du repli pupillaire et greffe de l'iris (Stone, 1954). Sachant que le degré de régénération du cristallin est lié au degré de différenciation de la rétine nerveuse (Stone et Steinitz, 1953), on pourrait penser que l'irrégularité et la faiblesse de régénération du cristallin du Protée sont une conséquence du faible pouvoir de différenciation de sa rétine.

B. — Influence de la vésicule optique sur le maintien des structures du cristallin et la régénération naturelle du cristallin.

Nous présentons ici quelques observations, dont l'intérêt est de compléter les résultats des expériences précédentes, en montrant l'influence qu'exerce la cupule optique sur le cristallin au cours des différentes époques de la vie du Protée.

1. *Larve de deux mois.*

On constate l'existence de relations très étroites entre le cristallin et le bord dorsal du repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine ciliaire (figure n° 34). L'ensemble se présente sous une forme voisine du stade 5-6 de la régénération du cristallin (Reyer, 1954). Les cellules qui prolifèrent dans un certain désordre sont entourées par une fine membrane. Le cristallin primitif, dont on reconnaît le nucleus, reçoit ainsi du bord de la zone dorsale de l'iris un apport morphogénétique qui compense la dégénérescence qui se manifeste dans les autres parties du cristallin.

2. *Jeune de six mois.*

Comme dans le cas précédent, on observe une expansion à partir du cristallin. Cette expansion s'accole à la zone ventrale du repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine ciliaire. Cette zone du cristallin est mieux conservée que le nucleus qui présente des figures de destruction cellulaire.

3. *Entre six mois et un an.*

Chez quelques individus, on peut observer une accumulation de pigment dans la zone irienne ventrale de l'épithélium pigmentaire (figure n° 35). Ces formations sont comparables, encore que le cristallin n'ait pas complètement disparu, au stade 1 de la régénération du cristallin (d'après Reyer).

4. *Jeune de douze mois.*

Le cristallin est comparable à celui d'un Protée juvénile et présente, surtout au niveau du nucleus, des figures de lyse très nettes.

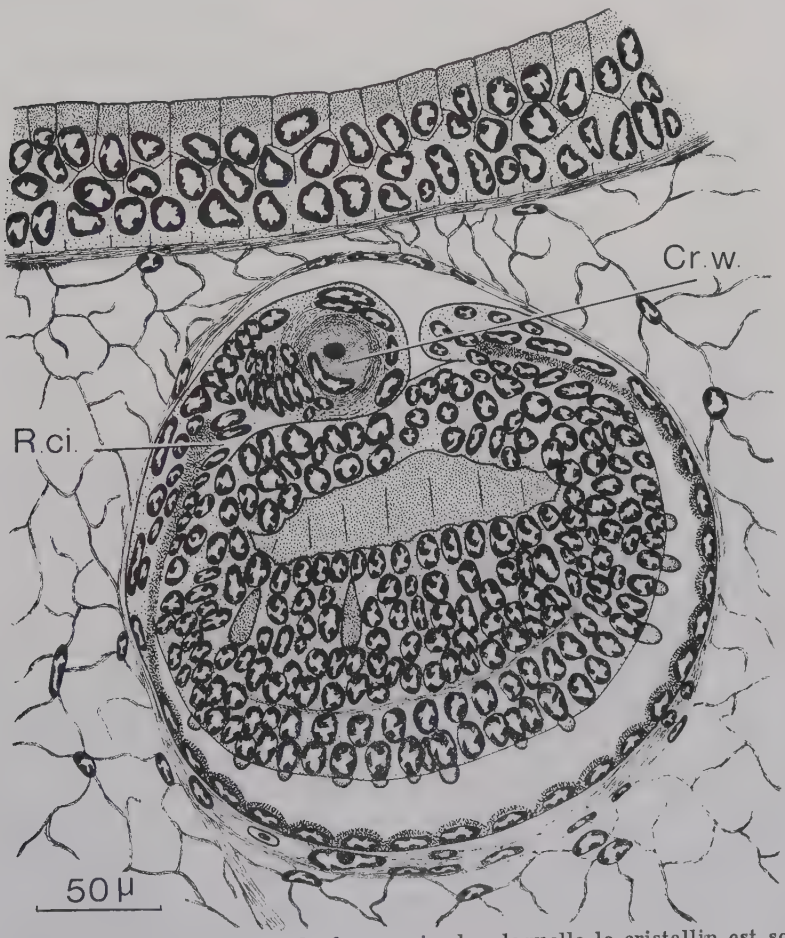


Fig. 34. — Larve de Protée de deux mois chez laquelle le cristallin est soudé au bord dorsal du repli de l'épithélium pigmenté de la rétine ciliaire.

Pourtant, vers le bord dorsal du repli épithélium pigmenté-rétine ciliaire, on peut observer un prolongement du cristallin (figure n° 36)

formé de cellules alignées, dont l'origine est plus récente. Dans ce cas, il semble que le bord dorsal de l'iris participe au maintien des structures de la zone la plus proche du cristallin.

5. *Entre trois et vingt ans environ.*

Le cristallin, de façon générale, peut disparaître chez les Protées sub-adultes.

Le phénomène commence chez la larve et le jeune. L'épithélium antérieur du cristallin disparaît. Les cellules cristalliniennes sont moins nombreuses et le nucleus cristallinien se désintègre. La vésicule de dégénérescence interne perd sa forme primitive et peut même entrer en communication avec l'extérieur. Au cours de la vie larvaire et juvénile, la taille du cristallin passe de plus de 100 μ à 40 μ et parfois moins. A partir du stade où l'animal mesure 108 à 120 mm de longueur, le cristallin peut disparaître, cas qui a été observé chez quelques exemplaires. Un exemplaire de six ans et demi et mesurant 12 cm de longueur possède un œil où le cristallin a complètement disparu, tandis que dans l'autre appareil oculaire le cristallin est en voie de disparition.

Ces résultats confirment l'absence de cristallin signalée par Hawes (1946) chez deux exemplaires, dont le plus petit ne mesurait que 8,4 cm de longueur. Gostejeva (1949) figure un exemplaire de 10 cm de longueur chez lequel le processus de réduction du cristallin est en voie d'achèvement.

Ainsi, au cours de cette période, le coefficient de croissance α' voisin de — 0,80, prouve que la croissance énantiométrique du cristallin est plus accentuée que la croissance allométrique minorante de l'œil dont le coefficient de croissance α est assez proche de + 0,12.

6. *Chez le Protée adulte.*

a. Absence de cristallin.

Pour Desfosses (1882) : « L'œil du Protée ne possède ni cristallin, ni aucun des organes qui servent à la réfraction... cette particularité de structure pourrait être rapprochée, au point de vue pathologique, des monstruosités telles qu'on les a observées, dans les cas d'absence congénitale du cristallin ». Ainsi, il était communément admis que le cristallin était absent chez le Protée (Semper, 1880 ; Hess, 1889) jusqu'à l'époque où son existence fut reconnue dans l'œil de quelques larves obtenues par Zeller (Wiedersheim, 1890 ; Schlampp, 1891 ; Kohl, 1891), et aussi chez des animaux sub-adultes de 10 à 14 cm de longueur (Schlampp, 1892 et Kammerer, 1912).

Dans des travaux ultérieurs, les auteurs ont admis que le cristallin a disparu chez l'animal adulte (Schlampp, 1892 ; Kammerer, 1912 ; Herter, 1941 ; Rochon-Duvigneaud, 1943 ; Hawes, 1946 et Gostejeva, 1949) et que sa place est occupée par des cellules épithéliales proliférant de façon anarchique.

b. Le cristallin est-il susceptible de persister chez l'animal adulte ?

Tous les auteurs tombent d'accord quant à l'absence d'un cristallin chez l'animal adulte. Seuls Configliachi et Rusconi (1819) après dissection mentionnent sa présence.

Après examen d'animaux adultes (16 individus) compris entre 160 mm et 255 mm de longueur, nous pouvons affirmer l'extrême variété du statut oculaire chez le Protée : absence du cristallin, avec ou sans prolifération de cellules de remplacement, ou encore présence d'un cristallin.

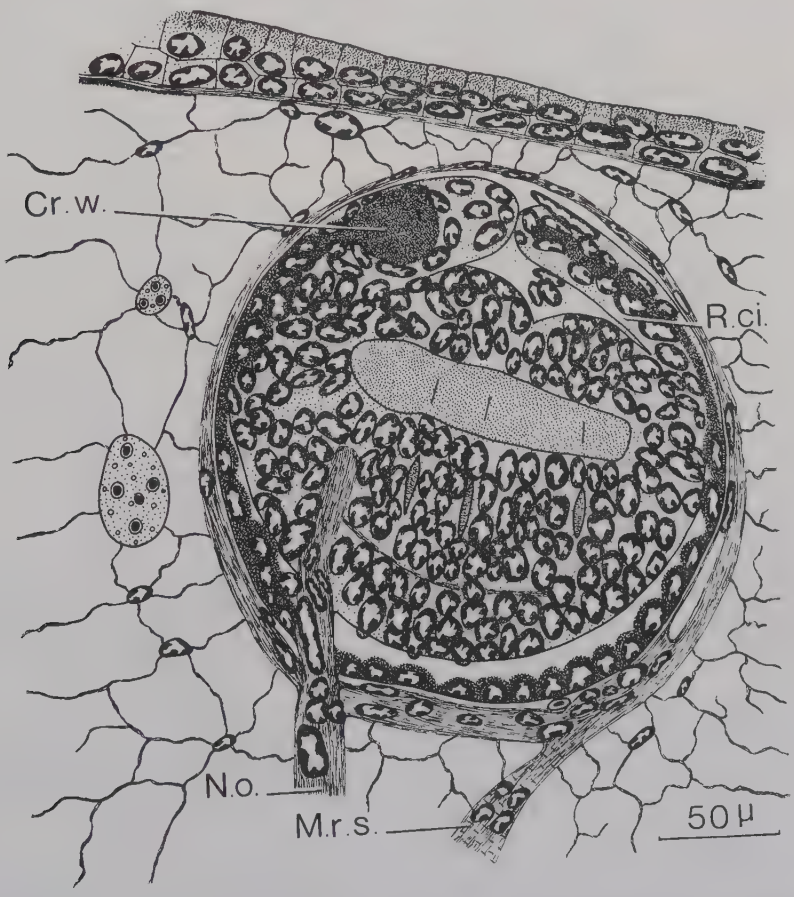


Fig. 35. — Jeune Protée de six mois présentant une accumulation de pigment dans la zone ventrale du repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine.

Le nombre de cas où le cristallin fait défaut est très approximativement voisin du nombre de cas où le cristallin est réduit à des degrés divers.

1) Absence du cristallin.

D'après les observations de Hawes (1946), Gostejeva (1949) et Durand (1963), on peut admettre que le cristallin disparaît chez des individus sub-adultes dont la taille minimale est de 80 à 120 mm, encore qu'il ait disparu plus précocement chez un jeune de 34 mm.

Le cristallin fait également défaut chez des individus de 160 à 230 mm de longueur, qui possèdent pourtant des yeux de grande taille (528 µ chez un Protée).

Les exemplaires adultes, encore jeunes, ont tendance à présenter un œil où la rétine se replie sur elle-même, encore que l'on n'observe pas de prolifération cellulaire anarchique (figure n° 25). Les exemplaires plus âgés présentent parfois une hypertrophie du pourtour de la rétine ciliaire et de l'épithélium pigmenté (figure n° 37). Cette formation tend à occuper toute la place laissée par le cristallin et peut prendre un aspect irrégulier.

2) Cas intermédiaires.

Nous avons déjà décrit le cas d'un animal qui présente un cristallin réduit dans l'un des yeux tandis que l'autre en est dépourvu. Cette condition a été également observée chez un individu de 229 mm de longueur.

Nous avons encore observé un certain nombre de sujets, dont la taille était comprise entre 180 et 230 mm de longueur, chez lesquels le rudiment cristallinien est encapsulé par une membrane conjonctive. Il se présente sous la forme d'un sphéroïde très déformé, très réduit, il ne mesure que 30 à 40 µ. Il convient cependant de tenir compte des effets de la fixation, sur un organe qui n'est plus aussi consistant et homogène qu'un cristallin normal.

3) Présence du cristallin.

Nous avons observé, chez quelques individus (figure n° 23) dont la taille est comprise entre 230 et 260 mm, la présence incontestable d'une formation cristallinienne mesurant de 70 à 93 µ. Les valeurs du rapport cristallin/taille du corps sont comprises entre 0,27 et 0,40 ‰.

Dans ce cas, le cristallin est constitué par un petit nombre de cellules formant une masse plus ou moins sphérique. Il ne rappelle en rien une lentille ; il est entouré par une enveloppe conjonctive réfringente dont l'épaisseur est de 1 à 2 µ.

c. Régénération naturelle du cristallin.

La présence d'un cristallin chez les spécimens adultes de grande taille paraît inexpliquable si on admet l'affirmation de nombreux auteurs soutenant que sa disparition est fonction de l'âge. On pourrait suggérer que la présence ou l'absence d'un cristallin chez l'animal adulte seraient la conséquence de variations individuelles, phénomène depuis longtemps reconnu pour les organes en régression. Cependant, les indications fournies par l'étude morphologique et bio-

métrique du développement oculaire établissent que la réduction du cristallin est assez uniforme. Ces données apparaissent donc contradictoires.

La solution du problème pourrait être apportée, au moins en partie, chez un animal de 229 mm de longueur, par l'existence d'un œil dans lequel la régénération du cristallin s'effectue à partir du bord ventral du repli épithélium pigmentaire-rétine ciliaire, tandis que l'on n'observe dans l'œil symétrique aucune formation lenti-

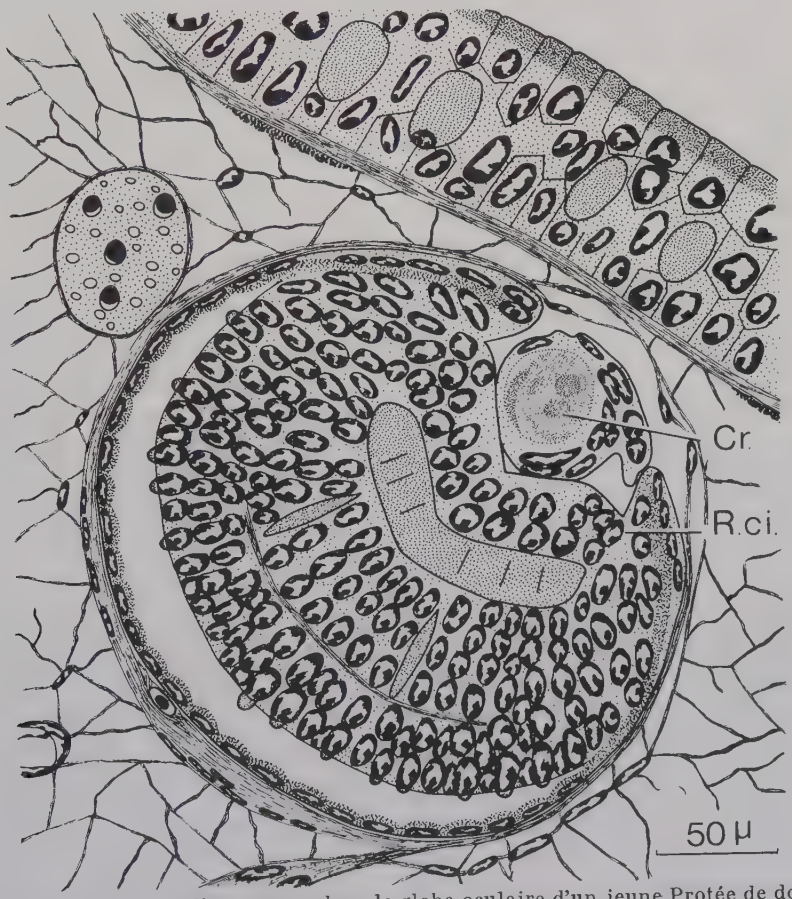


Fig. 36. — Dessin d'une coupe dans le globe oculaire d'un jeune Protée de douze mois, avec une expansion du cristallin, montrant l'influence du bord dorsal du repli de l'épithélium pigmenté et de la rétine.

culaire (figure n° 24). Les yeux sont enfoncés dans le tissu conjonctif de l'orbite, au-dessous de l'épiderme et du derme glandulaire qui ne présentent aucune modification. Les enveloppes de l'œil poursuivent leur différenciation et acquièrent des plaquettes sclérotiques

cartilagineuses. La place du cristallin n'est pas occupée par des cellules provenant d'une prolifération anarchique comme on l'a souvent affirmé, mais par une zone de régénération du cristallin à partir de l'épaississement des zones pigmentaires et ciliaires de la région ventrale de l'iris. Le régénérat est comparable aux stades 5-6 de la régénération du cristallin (Reyer, 1954). Cette formation, comme le cristallin primitif, est coincée entre la rétine et ce que nous nommons le limbe scléral.

Hawes (1946) avait soupçonné l'existence de ce phénomène. Il avait observé, chez des individus âgés, que l'emplacement du cristallin est occupé par une masse cellulaire proliférant à partir du bord de la rétine et de l'épithélium pigmenté. Bien qu'il ait constaté l'absence de cristallin chez deux animaux de 8,4 et 13 cm de longueur, il semble avoir été trompé par le fait que deux animaux, mesurant 20,6 et 22,1 cm, présentent un cristallin ressemblant à celui des larves décrites par Schlampp et non à la masse de cellules anarchiques qu'il avait observée chez l'adulte.

Il semble que, l'involution poursuivant lentement son œuvre, un cristallin provenant de la régénération chez un sub-adulte ne puisse acquérir, avec l'âge, une structure hautement différenciée, mais bien plutôt qu'il subisse une régression comme celle que Hawes a observée chez les exemplaires âgés.

Quoi qu'il en soit, Hawes souligne avec raison que, dans les deux cas où il a observé un cristallin, la présence de ce cristallin a inhibé la prolifération des cellules du bord de « l'iris », prolifération que l'on observe normalement dans les yeux dépourvus de cristallin.

IV. — Conclusions.

Les données signalées dans les pages précédentes montrent chez le Protée, comme chez les autres Urodèles, la possibilité de régénération du cristallin. Cependant, le pouvoir morphogénétique de l'épithélium pigmenté et de la rétine se manifeste lentement et incomplètement : lentement, car il est douze fois plus tardif que chez les autres Urodèles, incomplètement, car il est inapte à construire ou à régénérer un cristallin bien développé. Il est également incapable d'éviter une involution ultérieure du cristallin secondaire, comme il a été incapable d'éviter l'involution du cristallin primitif.

L'état actuel des recherches ne permet pas d'affirmer que tous les individus passent par une phase d'involution cristallinienne complète, suivie d'une régénération plus ou moins poussée. Peut-être certains spécimens conservent-ils leur cristallin primitif. Ce qui est sûr, c'est que certains individus perdent leur cristallin et sont incapables de le recouvrer.

V. — Discussion relative aux modalités de la morphogenèse et de la régénération du cristallin.

Les problèmes relatifs à la morphogenèse et à la régénération du cristallin font l'objet de recherches chez d'autres espèces animales. Aussi peut-il paraître prématuré de vouloir apporter une solution définitive à ces problèmes chez le Protée. Cependant, les données acquises peuvent être replacées dans le cadre des connaissances actuelles et permettent de bien délimiter les problèmes.

A. — Morphogenèse du cristallin et de la cornée.

Chez l'embryon de Protée, comme chez tous les Vertébrés, l'ébauche du cristallin prend naissance à partir d'une placode ectoblastique. Cette placode s'épaissit, se transforme en une vésicule puis se détache de l'ectoderme. Le cristallin devient lentiforme lorsque les fibres cristalliniennes primitives se développent à partir de l'épithélium postérieur du cristallin et se dédifférencient en un nucleus (chapitre I).

Chez la larve, le développement exige une très longue durée. Il ne parvient pas au stade dans lequel les fibres cristalliniennes secondaires croissent à partir de la région équatoriale du cristallin. Aussi, cette partie de l'appareil dioptrique ne devient pas une lentille homogène et parfaitement transparente, telle que celle que l'on observe chez la plupart des Vertébrés.

L'observation et l'expérience permettent d'établir un lien entre la taille du cristallin et celle de la rétine nerveuse, ces deux structures étant réduites et faiblement différenciées. Elles paraissent également liées au faible pouvoir inducteur de la cupule optique et à la compétence réduite de l'ectoderme (chapitres XII et XIV). Les caractères spécifiques et la taille du cristallin sont déterminés, chez le Protée, par la somme des effets des facteurs héréditaires renfermés dans les cellules du cristallin et celles des autres parties du globe oculaire. L'exactitude de cette proposition a été démontrée chez les Amphibiens (Spemann, 1904 ; Mangold, 1931 ; Rotman, 1942 ; Balinsky, 1957 ; Lopashov et Stroeva, 1963). C'est ainsi que chez *Taricha torosa,* le cristallin s'atrophie si les tissus inducteurs ont été supprimés, même après que l'organe ait été entièrement formé. Ces « facteurs de maintenance » sont difficiles à distinguer des facteurs inducteurs (Jacobson, 1963).

Au cours de la vie de l'animal des phénomènes anatomiques et spatiaux se superposent à ces phénomènes morphogénétiques : anatomiques tels qu'une vascularisation et une innervation réduite, spatiaux tels que l'enfoncement de l'œil dans l'orbite. A ce moment, on observe une dissociation de la destinée involutive des dérivés épiblastiques de l'œil : cornée et cristallin. La séparation de la rétine et de l'ectoderme, l'intercalation d'ectomésenchyme sont deux facteurs en eux-mêmes suffisants pour déterminer le sort de la cornée. Aussi, la

qualité du pouvoir inducteur de la rétine, la perte de compétence de l'ectoderme, un éventuel déphasage entre induction et compétence, une éventuelle influence de la basse température sur le développement (1), perdent bien de leur importance dans le cas de la cornée dermoïde du Protée.

Il ressort des considérations précédentes que, pour étudier le phénomène de dégénérescence qui frappe les dérivés épiblastiques de l'œil, les processus qui régissent les rapports entre la rétine et le cristallin, tissus conservant des relations spatiales à peu près normales, sont plus importants que les interactions rétine-cornée.

B. — Différenciation chimique du cristallin.

La différenciation du cristallin doit être également envisagée sur le plan chimique.

On sait que les méthodes de l'immunologie ont mis en évidence, dans le cristallin, des anticorps protéiques qui correspondent très grossièrement à des alpha, bêta et gamma-cristallines, protéines connues depuis Mörner (1894), (Ten Cate et Van Doorenmaalen, 1950 ; Langman, 1959, 1961). L'immunofluorescence sur coupe permet (surtout chez le Poulet) d'affirmer que les alpha-cristallines apparaissent au moment de la formation de la placode ; ce sont les « protéines cristallines embryonnaires » de François et Rabaey (1957) ou encore les « protéines embryonnaires transitoires » de Croisille (1967). Les bêta-cristallines apparaissent au moment de la formation de la vésicule et au début de la phase secondaire. Les gamma-cristallines se retrouvent surtout dans la zone équatoriale du cristallin adulte (Clayton, 1954 ; Van Doorenmaalen, 1958 ; Maisel et Langman, 1961 ; Papaconstantinou, 1967). Elles apparaissent seulement après le début de la différenciation des fibres et au moment où cesse la synthèse du D.N.A. (Yamada et Takata, 1963, 1965). La question est traitée de façon détaillée par Ten Cate (1965), Van Doorenmaalen (1965) et Croisille (1968).

Des travaux récents, mettant en œuvre les techniques de l'immunofluorescence indirecte, établissent que les premières cristallines sont produites (chez l'embryon de poulet) au stade placode, au moment où les cellules sont palissadiques et au point de contact de la placode et de la vésicule optique. La première cristalline synthétisée est le constituant F.I.S.C. (First Important Soluble Crystallin) et non une alpha-cristalline (Zwaan, 1963 ; Ikeda et Zwaan, 1966, 1967 ; Van Doorenmaalen, 1966). Par ailleurs, chez l'homme et les Mammifères, les gamma, et non les alpha-cristallines seraient les « protéines embryonnaires ». On constate leur déficience dans les cristallins affectés de cataracte où des processus pathologiques s'exercent sur le nucleus (Maisel et Goodman, 1965).

Ces protéines « structurales » ne sont que le produit terminal ou l'indicateur d'un mécanisme de synthèse, basé sur l'activation ou la répression des gènes dans l'ectoderme, le nucleus cristallinien et les tissus de l'iris. Ces gènes déterminent la séquence spécifique des acides aminés de la chaîne polypeptidique de la molécule protéique (Croisille, 1968 ; Ten Cate, 1965).

---

(1) Reddan et Rothstein, 1965. Montrée dans la synthèse du D.N.A. par l'épithélium cristallinien du crapaud.

Le rôle des acides nucléiques, les interactions nucléo-cytoplasmiques, les modalités de l'action des messagers chimiques inducteurs au niveau de la « cellule compétente » (Wolff, 1967) ne seront pas envisagés ici.

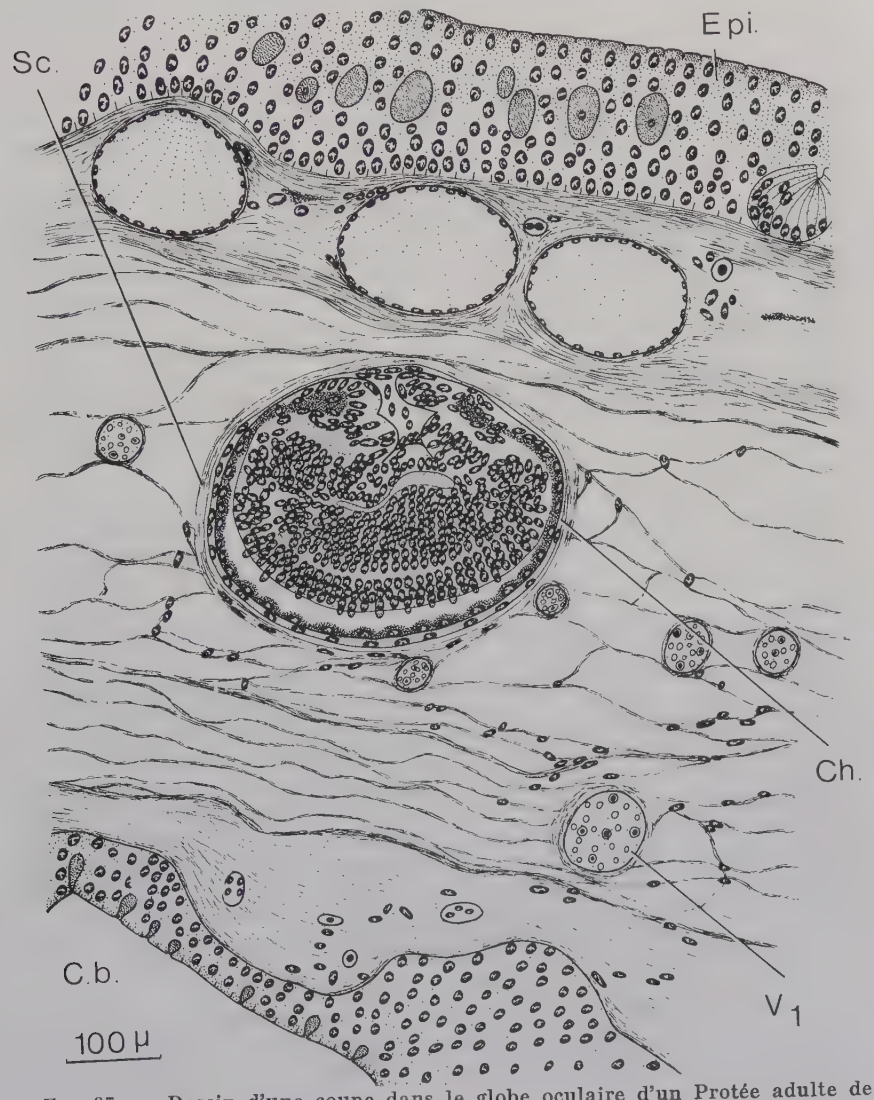


Fig. 37. — Dessin d'une coupe dans le globe oculaire d'un Protée adulte de 220 mm de longueur, avec hypertrophie de la rétine ciliaire et prolifération de cellules.

Que la première protéine qui apparaisse dans le cristallin soit le constituant F.I.S.C., une alpha ou une gamma-cristalline, ne change que peu de

choses. Le fait important est l'accord des chercheurs dans la mise en évidence des protéines spécifiques liées à la vie embryonnaire. Ces protéines transitoires sont remplacées à un moment donné du développement, par des protéines du « type adulte ». Ce phénomène a été retrouvé dans des hémoglobines embryonnaires et des tissus, tels le foie et le mésonéphros (Croisille, 1968). On retrouve ce dualisme embryon-adulte au cours de la différenciation biochimique du cristallin de poulet, au niveau des enzymes qui permettent d'utiliser le glucose comme source d'énergie. Dans le cycle du glucose intervient la déshydrogénase lactique et ses isoenzymes, dont cinq de type « muscle » apparaissent pendant le développement embryonnaire, tandis que quatre de type « cœur » apparaissent après l'éclosion. Cette différence est interprétée comme le signe d'un métabolisme cellulaire anaérobie chez l'embryon et aérobie chez l'adulte (Maisel, Kerrigan et Syner, 1965). Il a été montré aussi que des substances inhibant le développement des yeux embryonnaires, et aussi des tissus nerveux du poulet, sont localisées dans la fraction nucléoprotéique d'extrait d'yeux adultes (Konyshev et List, 1964).

Si le dualisme embryon-adulte représente une hypothèse séduisante, il convient d'être prudent, car les processus de la différenciation chimique ne sont pas encore suffisamment connus. Les expériences sur *Diemictylus viridescens* tendent à montrer que la bande A isolée par électrophorèse sur gel d'amidon (assimilée à une alpha-cristalline, car elle migre le plus loin et est détruite par une protéinase) est stimulatrice.

Des yeux ayant reçu des injections d'homogénéisat de cristallin montrent une croissance plus rapide du cristallin et non une inhibition comme on aurait pu s'y attendre (Smith, 1965). L'auteur pense que la différence constatée entre les tissus embryonnaires et adultes est quantitative.

Par ailleurs, d'autres processus interviennent dans la morphogenèse du cristallin (Ten Cate, 1965). La régénération du cristallin pourrait être contrôlée par le R.N.A. synthétisé à partir des cellules de l'iris (Yamada et Takata, 1965 ; Magni et Materazzi, 1967). Cette régénération coïnciderait avec une augmentation de l'activité dipeptidasique accompagnant la synthèse des protéines (Vincentiis, Magni et Materazzi, 1965) et avec l'activité protéinasique acide (Magni et Materazzi, 1964). On sait également qu'il existe un cycle protéique avec protéolyse et synthèse à partir des acides aminés de l'humeur aqueuse. L'autolyse des protéines ferait intervenir des protéinases (Van Heyningen, 1962). Remarquons seulement que, chez le Protée, l'apport à partir de l'humeur aqueuse ne peut être que réduit. A ce propos on pourrait se demander si des phénomènes voisins du cycle protéique interviennent dans l'autolyse que l'on observe dans le nucleus du cristallin.

C. — Existe-t-il des corrélations entre la différenciation biochimique et la chronologie des phénomènes évolutifs, puis involutifs du cristallin chez le Protée ?

1. *Morphogenèse.*

On a démontré que l'influence chordo-mésodermique est suffisante pour assurer la différenciation du cristallin. Le cristallin isolé du poulet est partiellement capable d'auto-différenciation, mais il n'acquiert pas de gamma-cristalline, caractéristique du cristallin mature. Une intervention de la rétine neurale ou même une action

stimulatrice moins spécifique est nécessaire pour achever la cytodifférenciation (Philpott et Coulombre, 1965 ; Mizuno, 1970).

Chez le Protée, la différenciation du cristallin est plus rapide et plus normale initialement que dans la phase suivante pendant laquelle l'induction morphogénétique neurale est « délayée ». Il semble normal de situer en cette phase « neurale » les premiers signes d'une dégénérescence qui se manifestera avec évidence après l'éclosion. On peut penser que la rétine neurale ou bien le cristallin renferment en eux-mêmes les facteurs de la dégénérescence, facteurs qui sont liés à l'absence des protéines caractéristiques du cristallin adulte. Cette hypothèse est fondée sur les résultats obtenus dans l'étude du processus de la différenciation du cristallin chez certaines espèces animales, et sur le fait que, chez le Protée, la période constructive du cristallin correspond assez exactement aux deux premières phases de la morphogenèse du cristallin du poulet lorsqu'apparaissent les F.I.S.C. (ou alpha et bêta-cristallines pour d'autres auteurs), et que la dégénérescence s'installe à l'époque de la troisième phase, qui correspond à l'apparition des « protéines adultes ».

2. *Régénération.*

La faiblesse et la lenteur du pouvoir morphogénétique de l'ensemble oculaire se manifestent, comme nous l'avons dit, par une faible croissance des dérivés neuroblastiques et une lente involution du cristallin.

On observe à ce stade, lors des tentatives de régénération après extirpation du cristallin, une localisation confuse de l'influence morphogénétique qui peut se manifester au niveau des zones ventrales aussi bien que dorsales du repli épithélium pigmenté-rétine. On constate aussi que cette seconde morphogenèse est très irrégulière et connaît moins de succès que la première.

Le cristallin du Protée sub-adulte peut persister longtemps à l'état rudimentaire. Quand il a disparu, on assiste quelquefois à une prolifération de cellules ou même à la régénération d'un cristallin encore plus rudimentaire, formation que l'on retrouve chez certains adultes de grande taille. Il convient de remarquer, comme l'avait déjà signalé Hawes, que la prolifération de cellules ou une régénération plus poussée n'ont jamais été observées lorsque le cristallin est en place. Ce phénomène est bien connu chez les Urodèles (Spemann, 1904 ; Wachs, 1914 ; Stone, 1952, 1953, 1959, 1963 ; Zalokar, 1944 ; Eguchi, 1961 ; etc.). Par analogie, on peut admettre que la présence du cristallin du Protée inhibe tout processus de régénération.

On sait que la régénération demande, non seulement la participation de l'épithélium pigmenté, mais aussi celle de la rétine, de l'humeur aqueuse, etc. (Stone, 1959 ; Lopashov, 1963 ; Coulombre, 1963). On sait également que les antigènes apparaissent peu après la suppression du cristallin. On sait encore que, chez le poulet, les anticorps du sérum sont à même de bloquer l'action des substances qui

participent à l'induction du cristallin, mais seulement au cours de la première phase du développement de l'ébauche, celle qui est caractérisée par l'apparition des alpha-cristallines (Clarke et Fowler, 1960). Ces alpha-cristallines ne sont pas obligatoirement spécifiques (Lopashov, 1963 ; Ten Cate, 1965) ; un cristallin de Triton est capable d'inhiber la régénération du cristallin chez la Salamandre (Stone, 1952). Le processus de la différenciation chimique ne s'arrête pas au moment où l'ébauche est déterminée, mais se poursuit pendant de longues durées (Ten Cate, 1964).

Ces faits nous conduisent à évoquer à nouveau, quant à la régénération du cristallin, les problèmes posés à propos de la morphogenèse de l'œil, étant entendu que, chez le Protée, morphogenèse et régénération sont régies par des mécanismes semblables à ceux que l'on observe chez les autres Urodèles.

Pour répondre à ces questions il convient de vérifier, chez le Protée, la coïncidence de l'apparition des premières cristallines avec la différenciation d'un nouveau cristallin, la présence ou l'absence de cristallines de type « adulte », enfin l'inhibition par certaines protéines de la prolifération des cellules du repli de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Nous ne possédons, pour l'instant, qu'une seule réponse significative : le fait que la régénération ne se manifeste que lorsque l'inhibition du premier cristallin est levée.

D. — Conclusions.

Nous dirons que les phénomènes de croissance et d'involution du cristallin du Protée, tout en étant spécifiquement originaux, obéissent vraisemblablement aux lois de l'embryologie chimique comme à celles de l'embryologie classique.

RÉSUMÉ DE LA TROISIÈME PARTIE.

Données expérimentales.

Le développement oculaire des Urodèles cavernicoles est mal connu. Celui des yeux du Protée et les modifications « régressives » qui affectent cet organe ont pourtant fait l'objet de très nombreuses hypothèses ; mais celles-ci n'ont jamais pu être étayées par des arguments rigoureux. Seule la rareté du matériel peut justifier une aussi curieuse lacune.

Dans cette troisième partie, nous nous sommes attaché à définir le problème de la « dégénérescence » oculaire, et à apporter les premières données expérimentales de ce problème.

Relations entre le milieu souterrain et le développement des yeux.

On a souvent considéré la dépigmentation et la « dégénérescence » oculaire comme des « adaptations » du Protée au milieu cavernicole.

a) *La dépigmentation.*

La pigmentation représente une manifestation héréditaire. Elle apparaît au début du développement, en l'absence de tout stimulant lumineux. Elle est soumise ensuite à une régulation adaptative en relation avec les conditions d'éclairement ou d'obscurité qui règnent dans le milieu environnant l'animal. On ne peut pas dire que la dépigmentation du Protée soit un caractère dégénératif.

b) *La « dégénérescence » oculaire.*

La relation entre le milieu souterrain obscur et la disparition des yeux, devenus inutiles de ce fait, paraît évidente à un grand nombre d'auteurs ; ceci a été écrit encore récemment pour le Protée. En fait cette opinion ne repose que sur un seul travail, lui-même très discuté, celui de Kammerer (1912).

Pour savoir ce qu'il en est, nous avons étudié l'action de la lumière sur la régénération des yeux.

De jeunes Protées, peu après l'éclosion, ont été soumis à l'action de la lumière du jour pendant six ans et demi et d'autres à l'action de la lumière artificielle, comprise entre 600 et 1200 mμ, pendant cinq ans.

L'action de la lumière ne peut être entièrement rejetée, *a priori*. Cependant, dans les cas étudiés, elle n'empêche point la manifestation des phénomènes de « dégénérescence », tels l'enfoncement de l'œil dans l'orbite, la disparition du cristallin et l'épaississement de la cornée en un ectoderme sus-oculaire.

On ne doit pas parler de « sens de la vision », mais de perception de la lumière. Chez le Protée, rétine, épiphyse et hypothalamus peuvent jouer le rôle de photorécepteurs auxquels s'ajoute un sens dermatoptique tégumentaire.

Relations entre l'hôte et le développement des yeux.

Pour reconnaître les relations qui existent entre l'hôte et le développement des yeux, la culture organotypique *in vitro* et la greffe, méthodes de l'embryologie expérimentale, ont été utilisées.

Les greffes xénoplastiques ont permis de suivre, après « détermination » de l'ébauche, le développement de l'œil du Protée transplanté sur un hôte dont les yeux se développent normalement. Inversement le développement d'un œil étranger a été suivi sur le Protée.

La greffe xénoplastique entre le Protée et les embryons d'*Ambystoma mexicanum* Shaw, *Triturus helveticus* Razoumovsky et *Triturus marmoratus* Latreille n'a pas donné de résultat positif car elle fut suivie d'un rejet précoce du greffon.

La greffe xénoplastique entre le Protée et les deux espèces *Pleurodeles waltlii* Michahelles et *Euproctus asper* Dugès a donné des résultats plus satisfaisants. La transplantation des organes embryonnaires suivants : ébauches optiques, ébauches olfactives, système nerveux, ébauches des balanciers, du membre et de la queue, a donné des résultats positifs. Les animaux porteurs de greffes ont été conservés un an et demi.

a) *Transplantation de l'ébauche oculaire du Protée sur un hôte étranger.*

La greffe xénoplastique hétérotopique de l'ébauche oculaire du Protée sur le flanc de l'Euprocte ou du Pleurodèle ne se développe que très faiblement.

Lors des greffes xénoplastiques homotopiques dans l'orbite du Pleurodèle ou de l'Euprocte, le greffon se développe très faiblement et ne dépasse point le stade atteint par l'œil normal du Protée.

Après transplantation sur un hôte étranger, le pouvoir d'autodifférenciation de l'ébauche oculaire du Protée ne lui permet pas d'édifier un appareil oculaire normal, mais seulement un œil rudimentaire. *On ne décèle pas d'influence de l'hôte sur la différenciation de l'œil.*

Les processus qui assurent la différenciation de l'ébauche oculaire du Protée sont plus faibles que ceux qui commandent la différenciation de son ébauche olfactive.

Cette détermination est aussi plus faible et moins stable que celle qui assure la différenciation de l'œil ou du système nerveux diencéphalique de l'hôte.

b) *Transplantation d'une ébauche oculaire étrangère sur le Protée.*

La greffe xénoplastique hétérotopique d'une ébauche oculaire de Pleurodèle ou d'Euprocte montre que cette ébauche se différencie,

mais que son organisation est fréquemment atypique. Dans tous les cas, l'ectoderme du flanc du Protée recouvre le greffon ; on remarque dans ce cas, l'absence de cornée et la formation irrégulière et limitée d'un cristallin.

En suite de la greffe xénoplastique homotopique d'une ébauche oculaire de Pleurodèle ou d'Euprocte dans l'orbite du Protée, le greffon se développe et se pigmente sensiblement de la même façon qu'en place dans l'orbite du Pleurodèle ou de l'Euprocte. La cornée et le cristallin se développent. Dans quelques cas, l'œil greffé est relié par un tractus nerveux atypique au système nerveux diencéphalique du Protée. Dans cinq cas nous avons observé une réponse à un stimulus lumineux.

Au terme du chapitre consacré à l'étude de la microphtalmie du Protée, nous avons envisagé les problèmes relatifs à la greffe oculaire chez l'animal sub-adulte, la notion d'arrêt de développement, le problème de la tolérance des greffes, celui de l'arrêt de développement lié à la néoténie, enfin celui des greffes effectuées chez un autre Urodèle cavernicole *Typhlotriton spelaeus*.

Les faits précédents permettent de formuler la conclusion suivante : les yeux greffés dans l'orbite se développent par auto-différenciation, qu'ils soient transplantés avant ou pendant le moment où la « dégénérescence » se manifeste dans l'œil du Protée. Le développement de l'œil du Protée est indépendant de l'influence de l'hôte sur lequel il a été greffé. Le ou les facteurs responsables de l'involution n'ont donc pas une origine purement humorale.

Conditions physiologiques de l'involution oculaire.

L'expérience révèle la faible sensibilité des tissus à l'hormone thyroïdienne. Il n'a pas été possible de mettre en évidence une influence des injections ou des bains de thyroxine sur le développement du globe oculaire. Par contre, nous avons constaté une légère action de la thyroxine sur l'accélération du processus d'épaississement des téguments.

Mécanisme de l'auto-différenciation des ébauches oculaires du Protée.

Des transplantations ont permis d'évaluer l'influence de la vésicule optique sur l'organogenèse du cristallin et de la cornée. Le « pouvoir inducteur » de la vésicule optique du Protée agit plus lentement que celui de la vésicule optique d'autres Urodèles. Par ailleurs, il est faible et incapable d'achever la construction et d'éviter l'involution des dérivés épiblastiques.

L'ectoderme du Protée soumis à une action inductrice normale présente une certaine « compétence » en ce qui concerne la différenciation d'un cristallin et d'une cornée. Cette compétence est au plus voisine de celle observée au cours de l'organogenèse normale de

l'œil du Protée. Elle est plus tardive et de moindre importance que celle de l'ectoderme présomptif du Pleurodèle ou de l'Euprocte.

Les observations relatives à l'organogenèse du Protée et l'expérimentation permettent d'affirmer que la régulation de l'organogenèse de l'œil du Protée se déroule comme dans le cas général, mais que les réactions des tissus sont spécifiquement plus faibles et plus lentes que celles que l'on observe chez les Urodèles épigés.

Régénération de l'œil et du cristallin.

La régénération de l'œil du jeune Protée est possible, au moins dans certains cas. Ses modalités témoignent du faible pouvoir autorégulateur de l'ébauche oculaire.

Le déroulement de l'évolution oculaire ainsi que la régénération expérimentale du cristallin établissent la possibilité chez le Protée, comme chez un grand nombre d'Urodèles, de régénérer un cristallin. Cependant, le pouvoir morphogénétique de l'épithélium pigmenté et de la rétine s'exerce plus tardivement et plus lentement chez le Protée que chez les autres Urodèles. Le cristallin est incapable d'achever son développement ainsi que d'éviter une involution ultérieure.

Nous avons présenté à la fin du chapitre une discussion relative aux modalités de la morphogenèse et de la régénération du cristallin. L'éventualité de corrélations entre la différenciation biochimique et la chronologie des phénomènes évolutifs, puis involutifs, est envisagée. Un schéma de l'évolution ontogénétique du cristallin est proposé.

Le problème de la dégénérescence oculaire des animaux cavernicoles, souvent considéré comme appartenant au seul domaine de la biospéologie, est donc élargi puisqu'il se situe également sur le plan de l'embryologie chimique.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

LA MICROPHTALMIE ET LA RÉDUCTION OCULAIRE DU PROTÉE.

I. — Arguments phylogénétiques et arguments ontogénétiques.

A. — Arguments phylogénétiques.

Le Protée est-il une forme qui a subi pendant des millénaires des influences liées à l'obscurité du milieu souterrain, ou bien est-ce une « relicte », un Pérennibranche qui a colonisé ce milieu alors qu'il possédait des yeux rudimentaires ? Ou bien encore les effets de l'adaptation se sont-ils combinés à ceux de la préadaptation ?

Ces discussions demeurent vaines, puisque jusqu'à présent, nous ne disposons d'aucun document paléontologique, susceptible de porter quelque lumière sur le problème posé par l'origine du Protée, et de ses caractères si particuliers.

Nous ne rappelons ces questions, si souvent discutées, que parce qu'elles ont servi de point de départ à nos investigations. Les résultats de nos recherches nous ont progressivement conduit à formuler une conception moins ambitieuse, mais plus réaliste, qui se fonde sur l'étude de la réduction oculaire du Protée au cours de l'ontogenèse.

L'analyse critique des résultats de Kammerer et du travail de Hawes, le souci de donner une vue d'ensemble du problème, nous amènent à évoquer ces questions si souvent posées.

1. *L'appareil oculaire du Protée est-il le résultat d'une adaptation au milieu ?*

Ne voulant pas discuter ou opposer entre eux les concepts d'adaptation et de préadaptation, nous évoquerons seulement les quelques expériences de Kammerer qui concernent l'influence du milieu sur la dégénérescence oculaire du Protée.

Les travaux de Kammerer appartiennent au domaine de la phylogénie par le fait qu'ils se réfèrent à la loi de Müller et Haeckel, « l'ontogenèse résume la phylogenèse ». Les modifications expérimentales de l'ontogenèse sont supposées être comparables à celles subies au cours de la phylogenèse. Le projet de Kammerer était de déduire, de l'action de la lumière sur la régulation du développement oculaire, des conclusions phylétiques ; dans ses expériences, il situe le problème de l'adaptation au milieu à un niveau ontogénétique tardif, car ses tentatives ont porté seulement sur des animaux âgés. S'ils

avaient été reproduits, ses résultats seraient hautement démonstratifs car ils concluent à une réversion du phénomène involutif alors qu'il approche de son terme. Signalons, dès maintenant, que nous n'avons pu les reproduire en expérimentant sur des animaux plus jeunes, donc plus malléables !

Il est bien certain que l'on ne peut ignorer les effets physiologiques et ultrastructuraux des radiations lumineuses sur la cellule. Il n'en reste pas moins que le phénomène de régression oculaire du Protée se manifeste très précocement dans l'organogenèse. De ce fait une éventuelle action du milieu sur l'ébauche oculaire du Protée ne disposerait que d'une très courte durée pour produire ses effets. Il est difficile d'admettre qu'elle puisse exercer une influence déterminante.

Si l'influence du milieu s'est toutefois manifestée, elle ne saurait aujourd'hui que représenter un souvenir génique d'une transformation phylogénétique antérieure.

2. *L'appareil oculaire du Protée est-il lié à la structure néoténique du Protée ?*

Ce point a été développé dans l'un des chapitres précédents. Nous rappellerons seulement que la « néoténie » que Hawes suppose être à l'origine de l'état rudimentaire des yeux, implique un arrêt du développement à un stade précoce et un hypofonctionnement thyroïdien. La thyroïde du Protée est présente et nous savons que ses produits circulent dans le sang. Nous avons montré par ailleurs qu'il n'y a pas arrêt de développement général des tissus oculaires et que d'autre part, la thyroxine n'exerce pas, actuellement, d'influence sensible sur les tissus de l'œil. Ces arguments ne confirment donc pas la thèse de Hawes.

3. *L'appareil oculaire du Protée est-il celui d'un Urodèle archaïque ?*

L'œil des Urodèles est connu pour appartenir à un type simple. Une rétine à gros éléments, le faible développement de la zone ciliaire, de la musculature et de la vascularisation interne, ainsi que la faculté de régénération en apportent la preuve. L'œil du Protée correspond à un type plus simple encore, car, au maximum de son développement, il ressemble à celui d'un embryon d'Urodèle. Il répond à la « définition idéale des constantes ectoblastiques de l'œil des Vertébrés » donnée par Rochon-Duvigneaud dans son Traité (1943, page 169).

Pour cet auteur, la simplicité de l'organisation de l'appareil oculaire serait le propre d'organismes archaïques : « Tout ce schéma des constantes ectoblastiques, si évidentes chez l'embryon, persiste à l'âge adulte dans l'œil d'un animal de forme ancienne, *Lepidosiren paradoxa* qu'il faut vraisemblablement considérer comme un ancêtre des Urodèles ». Le Protée est-il de même une forme ancienne ? C'est ce que tend à montrer Vandel (1966) quand il le

classe parmi les Pérennibranches et le considère comme une forme « relicte ». Dans ce cas, les troubles du métabolisme cellulaire que nous mettons en évidence, pourraient être liés à un phénomène de sénescence phylétique.

B. — Arguments ontogénétiques.

De nos observations et expériences sur les stades embryonnaires et larvaires, se dégagent deux faits :

1 — l'ontogenèse oculaire constructive atteint son apogée pendant la vie embryonnaire ;

2 — les phénomènes morphogénétiques de « dégénérescence » se manifestent clairement après l'éclosion de l'animal, au cours de la vie larvaire et juvénile.

Toutefois les phénomènes de différenciation et d'involution ne se succèdent pas, mais coexistent. En effet :

1 — au cours de la phase initiale de l'ontogenèse, dès la neurula, les effets de la dégénérescence sont déjà faiblement perceptibles ;

2 — au cours de la phase de « régression », on constate l'existence de processus de croissance, au niveau des cellules de la rétine, et au niveau des enveloppes de l'œil.

Comparés aux phénomènes de croissance et d'involution rencontrés chez les Amphibiens, on observe que, chez le Protée, ces phénomènes s'étalent sur de longues durées. Ils peuvent se poursuivre jusqu'à l'état adulte, c'est-à-dire pendant plus de douze années. Ainsi, au cours d'une très grande partie de la vie de l'animal, croissance et différenciation s'opposent-elles à des phénomènes de « dégénérescence ».

Ces faits étant reconnus, on peut supposer qu'un dualisme proche de l'équilibre s'établit entre ces facteurs morphogénétiques opposés, et que pendant la vie embryonnaire, puis au cours de la vie larvaire et sub-adulte, ils deviennent successivement dominants. Le facteur temps n'est pas négligeable et la longue durée des phénomènes est peut-être liée à la faible intensité des processus d'induction et de compétence.

Des manifestations d'ordre spatial et anatomique accompagnent les phénomènes précédents : l'enfoncement de la rétine dans les tissus de l'orbite, la réduction de l'innervation et de la vascularisation de l'œil.

La comparaison du développement de l'organe oculaire d'*Astyanax mexicanus* et des Poissons cavernicoles aveugles voisins conduit Cahn (1959) à constater l'importance des « retards » de croissance. Sa conception et la nôtre sont semblables : « The defectives genes were operative very early in development and that the subsequent eye defects were secondary effects ». Cet auteur suppose que la déficience de l'organe oculaire est la conséquence de phénomènes liés à la chaîne des inductions nécessaires à l'organogenèse de l'œil. Nous

avons donné, chez le Protée, la preuve expérimentale d'une implication des processus inducteurs, mais aussi des phénomènes de compétence, dans les processus de développement et d'involution.

En résumé, cette étude ne saurait en rien préjuger de la possibilité d'une préadaptation, ou bien de l'influence du milieu souterrain sur l'organe oculaire, mais elle apporte des documents précis sur les modalités de la croissance et de la « dégénérescence » oculaire du Protée, et elle établit que le déterminisme ontogénétique de la « régression » est certainement d'ordre génétique.

II. — Comparaisons anatomiques entre le Protée et d'autres Vertébrés microphtalmes.

Des yeux rudimentaires ont été observés chez des animaux peuplant tous les milieux ; cependant, la microphtalmie et l'anophtalmie sont particulièrement fréquentes chez les espèces vivant sous terre ou dans les abysses marins ; ils sont propres à certaines lignées phylétiques (Vandel, 1964). Les exemples de disparition totale de l'appareil oculaire sont relativement peu fréquents. Il est remarquable que l'anophtalmie totale se rencontre dans des familles renfermant également des formes microphtalmes.

Le problème de la microphtalmie a été étudié chez certains Urodèles : *Eurycea* (*Typhlomolge*) *rathbuni* et *Typhlotriton spelaeus*, les Poissons cavernicoles : *Amblyopsis rosae, Typhlichthys subterraneus, Lucifuga subterraneus, Stygicola dentatus, Caecobarbus geertsi, Typhlogarra widdowsoni,* des Poissons abyssaux : *Ipnops murrayi, Gyromimus* sp. et *Ditropichthys storeri,* des Reptiles : *Amphisbaena punctata* et *Rhineura floridana,* des Mammifères comme *Talpa europea* ou le Dauphin : *Platanista gangetica,* ainsi que chez d'autres animaux. Pour les descriptions anatomiques nous renvoyons le lecteur aux travaux originaux dont on trouvera la liste bibliographique dans les ouvrages de Vandel (1964), Munk (1965) et Thinès (1969).

De cette comparaison, on peut dégager une idée générale de la structure et du développement de l'œil rudimentaire.

On remarque.

1) *L'instabilité* ou *variabilité* des structures oculaires, phénomène dont on a souvent rendu compte par une hétérogénéité génétique.

2) Le développement de l'œil où les « *constantes ectoblastiques* » sont présentes.

3) La *disparition apparente* de l'œil chez l'adulte, en raison de l'épaississement des téguments qui le recouvrent et de l'enfoncement de l'œil dans les tissus.

4) Le *développement très lent* (ou bien *ralenti* ou *retardé*) de l'œil. De ce fait, il ne diffère chez l'animal adulte que très peu de celui de l'embryon (si l'on excepte les réductions).

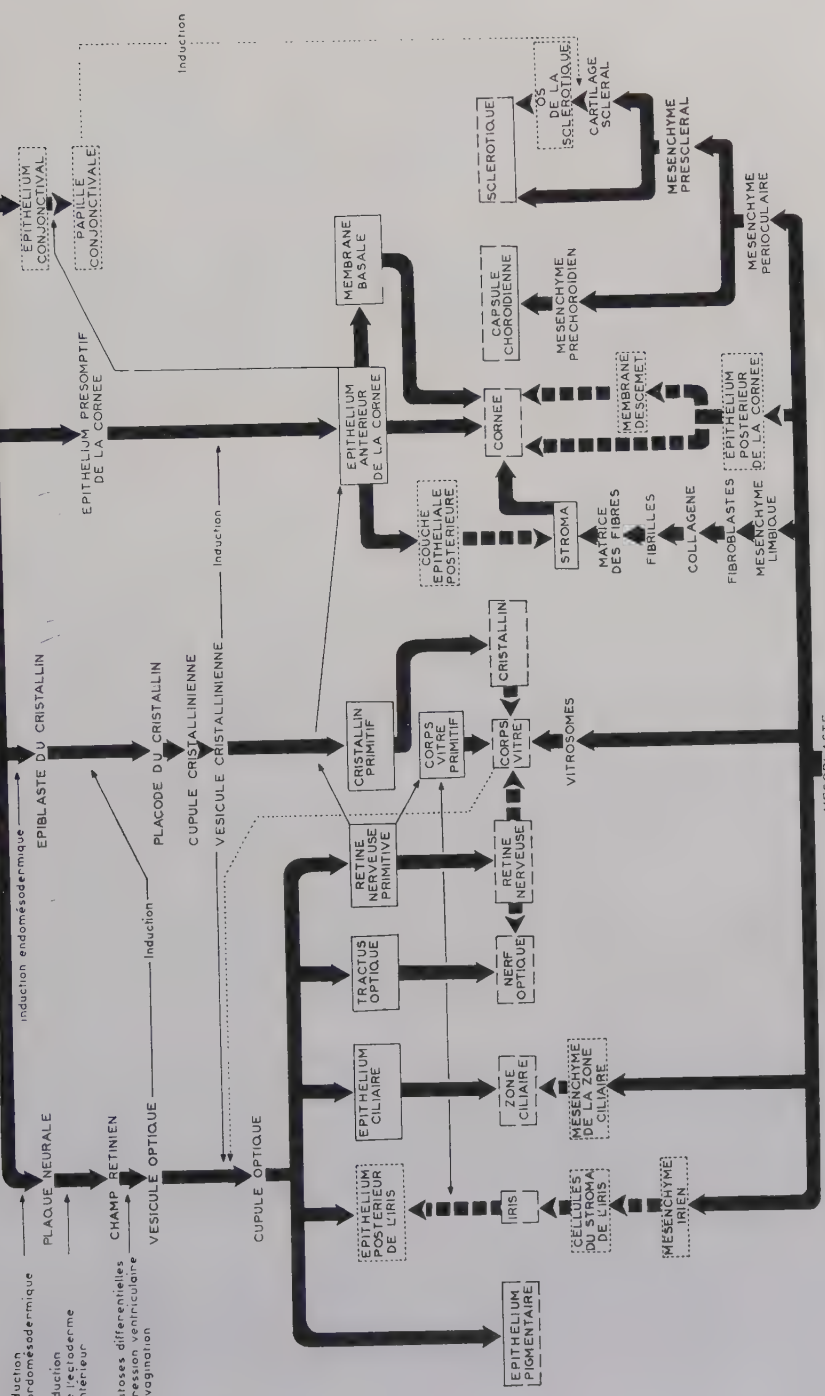

Induction
ECTOBLASTE
induction endomésodermique
EPIBLASTE DU CRISTALLIN
PLACODE DU CRISTALLIN
CUPULE CRISTALLINIENNE
VESICULE CRISTALLINIENNE
Induction
Induction
EPITHELIUM PRESOMPTIF DE LA CORNEE
EPITHELIUM CONJONCTIVAL
PAPILLE CONJONCTIVALE
MEMBRANE BASALE
EPITHELIUM ANTERIEUR DE LA CORNEE
COUCHE EPITHELIALE POSTERIEURE
CORNEE
STROMA
MATRICE DES FIBRES
FIBRILLES
COLLAGENE
FIBROBLASTES
MEMBRANE DESCEMET
EPITHELIUM POSTERIEUR DE LA CORNEE
MESENCHYME LIMBIQUE
CAPSULE CHOROIDIENNE
MESENCHYME PRECHOROIDIEN
SCLEROTIQUE
OS DE LA SCLEROTIQUE
CARTILAGE SCLERAL
MESENCHYME PRESCLERAL
MESENCHYME PERIOCULAIRE
MESOBLASTE
CRISTALLIN PRIMITIF
CORPS VITRE PRIMITIF
CRISTALLIN
CORPS VITRE
VITROSOMES
RETINE NERVEUSE PRIMITIVE
RETINE NERVEUSE
TRACTUS OPTIQUE
NERF OPTIQUE
EPITHELIUM CILIAIRE
ZONE CILIAIRE
MESENCHYME DE LA ZONE CILIAIRE
EPITHELIUM POSTERIEUR DE L'IRIS
IRIS
CELLULES DU STROMA DE L'IRIS
MESENCHYME IRIEN
EPITHELIUM PIGMENTAIRE
Induction cordomésodermique
Induction de l'ectoderme antérieur
Mitoses différentielles
Pression ventriculaire
Evagination
PLAQUE NEURALE
CHAMP RETINIEN
VESICULE OPTIQUE
CUPULE OPTIQUE
Induction
Induction

Fig. 38.

5) Les processus « *dégénératifs* » qui affectent le cristallin, avant le terme de sa différenciation.

6) La concomitance de *processus constructifs* et de *processus dégénératifs*, ainsi qu'une *inhibition* des divisions cellulaires.

De nombreuses convergences de forme sont observées entre l'œil du Protée et les yeux de nombreux animaux microphtalmes, cavernicoles ou non.

En l'absence de documents paléontologiques, nous ne pouvons savoir si nous avons le droit de parler « d'évolution régressive » de l'appareil oculaire. La seule chose certaine, c'est que nous nous trouvons en présence d'évolutions spécifiques et parallèles, conduisant à la réalisation d'un œil rudimentaire. Peut-être pourrait-on comparer ces processus à ceux qui conditionnent la présence, puis la disparition, d'organes transitoires dont l'exemple est fréquent chez les Vertébrés.

III. — Morphogenèse oculaire.

Pendant le développement de l'œil, un grand nombre de tissus s'assemblent de telle façon que, par leur taille, leur forme, leur orientation et leur position relative, ils satisfassent aux nécessités exigées pour assurer un fonctionnement normal de cet organe.

Il est aisé de concevoir qu'une perturbation dans l'ordonnancement de l'édifice et dans le développement de ses constituants, entraîne l'apparition d'un organe anormal ; c'est le cas chez le Protée.

Le développement de l'œil du Protée est figuré dans le schéma ci-contre (figure n° 38). Il est représenté par des traits pleins. Les traits discontinus correspondent aux événements morphogénétiques normaux (Coulombre, 1965) que l'on n'observe pas chez le Protée.

IV. — Principaux caractères propres à l'œil du Protée et à ses annexes.

A. — Simplicité de l'organisation.

L'organisation de l'œil et de l'orbite du Protée présente un certain nombre de caractères, montrant leur simplicité. Ils correspondent aux caractères de la rétine, des cellules visuelles, de la cornée dermoïde, et aussi du système nerveux, du système neuro-sensoriel de la ligne latérale, ainsi que du squelette céphalique.

B. — Lenteur de l'ontogenèse.

La simplicité de l'organisation du Protée est liée à la lenteur du développement de cet Urodèle, par rapport à celui des espèces voisines. On peut s'en rendre compte au niveau du développement du squelette enchondral, des appareils sensoriels olfactif et acoustique.

Le développement de l'œil et de ses annexes est encore plus lent que celui des autres parties du corps. Cette lenteur est particulièrement frappante au niveau de la rétine où le nombre des neurones quadruple à peine en dix ans ; elle se manifeste aussi au niveau de l'épithélium pigmentaire, des cellules visuelles et de leurs prolongements externes photorécepteurs, du nerf et des centres nerveux optiques, de la cornée dermoïde, des enveloppes de l'œil, des muscles extrinsèques et de leur innervation.

Le ralentissement de la morphogenèse se manifeste dans les processus qui assurent la « différenciation », la « régénération » ou même la « compétence » des tissus. C'est un caractère spécifique qui s'exagère au niveau du développement de l'appareil oculaire.

C. — Structures et caractères spécifiques du développement de l'appareil oculaire.

1. *Caractères originaux de l'œil.*

Ils proviennent de différences de rythme morphogénétique entre les vitesses de croissance des dérivés neuroblastiques du globe oculaire d'une part, et les vitesses de croissance des dérivés épiblastiques de l'œil, cornée et cristallin, d'autre part. La croissance des premiers est allométrique minorante ; pour les seconds, on observe une disjonction entre la croissance du cristallin et celle de la cornée. Le cristallin est le siège d'une croissance énantiométrique, car les processus de différenciation en cristallin sont plus faibles que les processus de désorganisation, devenus semi-permanents. On observe un arrêt de développement des tissus de la cornée à l'époque où la détermination première des tissus, qui était de donner des téguments, redevient prépondérante par rapport aux processus de différenciation en cornée.

2. *Caractères originaux des annexes oculaires.*

Comme les précédents, ces caractères proviennent de différences dans le rythme morphogénétique, entre la vitesse de développement des régions nerveuses optiques et la vitesse de développement du corps ; la première est de type allométrique minorante par rapport à la seconde.

Ces phénomènes se manifestent par le grand allongement du système nerveux central, des nerfs crâniens, du nerf optique, des muscles oculaires, de l'appareil circulatoire et du squelette de l'orbite. Ils se manifestent également par l'enfoncement de l'œil et par son déplacement rostro-caudal dans les tissus de l'orbite.

D. — Caractères dits « dégénératifs » de l'appareil oculaire.

Ce sont, par ordre décroissant, dans l'importance des manifestations de la « dégénérescence », ceux qui affectent le cristallin, la cornée et les autres constituants de l'œil.

Les plus spectaculaires affectent le cristallin ; ils se manifestent dans la croissance énantiométrique, dans la persistance de la lumière primitive de la vésicule cristallinienne dans laquelle sont expulsés les débris cellulaires, dans la persistance de processus lytiques intracellulaires, transitoires et discrets chez un certain nombre de Vertébrés, mais qui deviennent chez le Protée plus importants que les processus de différenciation car ils ne disparaissent qu'avec le cristallin lui-même.

Les caractères dégénératifs qui se manifestent dans la cornée se traduisent par l'opacification et la transformation des tissus en une peau banale. Au cours de cette involution, les processus de différenciation en cornée se révèlent plus faibles que les processus ectodermiques initiaux qui assurent la différenciation des tissus en téguments.

On observe enfin des caractères « dégénératifs » légers au niveau de l'épithélium pigmenté et des photorécepteurs, dans une certaine désorganisation des structures de la rétine et dans une réduction du tectum optique. Ces phénomènes peuvent être tenus pour des conséquences physiologiques tardives des atteintes profondes qui affectent les tissus de l'œil.

V. — Modalités de la réduction oculaire du Protée.

L'involution des tissus oculaires se manifeste différemment suivant que leur origine est épiblastique ou neuroblastique. Les premiers correspondent au cristallin et à la cornée dermoïde. Les seconds se rapportent aux tissus nerveux de la rétine et des centres optiques dont l'origine ectoblastique est plus lointaine.

Cependant l'involution est liée à une extrême lenteur du métabolisme cellulaire de tous les tissus oculaires. A ce sujet, il convient de rappeler que l'on ne compte que deux à quatre mitoses dans l'intervalle qui sépare l'état embryonnaire du stade adulte. Eigenmann (1909) avait observé chez *Typhlichthys* et *Amblyopsis* une inhibition des divisions cellulaires, mais il n'en avait pas fait état pour rendre compte de l'origine de la microphtalmie.

Il convient de souligner l'importance, pour rendre compte de la structure de l'œil du Protée, de l'extrême lenteur du développement et de la réduction de l'activité mitotique. Le déterminisme initial de ces manifestations demeure inconnu en ce qui concerne le Protée. On peut l'attribuer à une inhibition de la synthèse de certaines protéines, qui est vraisemblablement régie par le génotype de l'animal.

On peut interpréter l'ontogenèse involutive de l'œil du Protée comme le produit d'une évolution se manifestant à deux niveaux : le premier niveau correspond à une atteinte profonde des tissus neuroblastiques de l'ébauche optique, le second niveau, à une diminution de l'influence inductrice de la rétine et de la compétence de l'ectoderme.

VI. — Conclusions.

La microphtalmie du Protée est le résultat d'une ontogenèse très lente, suivie d'une involution également très lente, des parties de l'œil d'origine épiblastique.

Les processus dits « dégénératifs » observés dans la cornée et dans le cristallin sont des manifestations semi-permanentes découlant de troubles du métabolisme cellulaire, troubles que l'on observe chez certains Vertébrés où ils ne sont que transitoires.

Ce qu'il est commun d'appeler « dégénérescence oculaire » représente donc, chez le Protée, un dérèglement des processus ontogéniques normaux.

Liste des travaux cités.

Abrami (G.) — 1965 — Una scoperta biospeleologica nei sifoni dell'Oliero. *Rivista Mensile del C.A.I.*, 84, p. 329-330.

Abrami (G.) — 1966 — Osservazioni sulla distribuzione del *Proteus anguinus* Laur. *Studi Trientino di Scienze Naturali*, 43, 1, p. 90-108.

Aljančič (M.) et Sket (B.) — 1964 — (En slovène). Primer akcidentalne superregeneracije pri močerilu (Cas de superrégénération accidentelle chez le Protée) *Proteus anguinus* Laur. *Biološki Vestnik Ljubljana*, 12, p. 109-113.

Aljančič (M.) — 1966 — Deux nouvelles stations de Protée en Slovénie (en Slovène). *Naše Jame*, 8, 1-2, p. 64-65.

Andres (K. H.) — 1965 — Uber die feinstruktur besonderer einrichtungen in Markhaltigen nervenfasern des kleinhirns der ratte. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 701-712.

Andres (K. H.) — 1965 — Der feinsbau des bulbus olfactorius der ratte under besonderer berricksichtigung der synaptischen verbindungen. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 530-561.

Anton (E.) et Brandes (D.) — 1969 — Role of lysosomes in cellular lytic processes. *J. Ultrastruct. Res.*, 26, p. 69-84.

Ariëns Kappers (C. V.) — 1947 — Anatomie comparée du système nerveux. *Masson*, Paris.

Axelrod (J.), Qay (W. B.) et Baker (P. C.) — 1965 — Enzymatic synthesis of the skin lightening agent, melatonin, in Amphibians. *Nature*, 208, 5008, p. 386.

Bagnara (J. T.) — 1963 — The pineal and the body lightening reaction to larval amphibians. *Gen. comp. Endocrinol.*, 3, p. 86-100.

Bagnara (J. T.) — 1965 — Pineal regulation of body blanching in Amphibian larvae *in* Kappers and Schadé. Progress in brain Research. 10, *Elsevier Co.*, Amsterdam, p. 489-506.

Bagnara (T.) et Hadley (E.) — 1969 — The control of Bright colored pigment cells of Fishes and Amphibians. *Amer. zoologist*, 9, p. 465-478.

Bahr (G. F.) — 1954 — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den lamellarien Aufbau der Linsenkapsels des Auges. v. Graeffe's. *Arch. Ophthalmol.*, 155, p. 635-638.

Balinsky (B. I.) — 1957 — On the factors controlling the size of the lens rudiment in Amphibian embryos. *J. Exp. Zool.*, 135, p. 255-300.

Ballard (W. W.) — 1939 — Mutual size regulation between eyeball and lens in *Amblystoma*, studied by means of heteroplastic transplantation. *J. Exp. Zool.*, 81, p. 261-285.

Barr (Th. C.) — 1968 — Cave ecology and the evolution of Troglobites *in* Evolutionary biology. 2, *North-Holland Co.*, Amsterdam, p. 35-102.

Bedell (S. G.) — 1939 — The lateral-line organs of living amphibian larvae with special reference to orange colored granules of the sensory cells. *J. comp. Neurol.*, 70, 2, p. 231-247.

Benedetti (E.) — 1921 — Intorno all'esistenza del nervo ottico e del cerveletto nel *Proteus anguineus* Laur. *Rendiconto Unione Zool. Ital. in Monitore zoologico italiano Firenze*, 32, p. 32-33.

Benedetti (E.) — 1933 — Il cervello e i nervi cranici del *Proteus anguineus* Laur. *Mem. Ist. ital. Speleologia Trieste*, 11, p. 1-79.

Benoit (J.) — 1961 — Action de la lumière visible sur l'organisme par l'intermédiaire de l'œil et du système nerveux végétatif. *Bull. Soc. Ophtalmol. France*, 11, p. 1-9.

Benoit (J.), Assenmacher (I.), Da Lage (C.), Muel (B.) et Kordon (C.) — 1966 — Réflexe photo-sexuel du canard mâle et sensibilité de la rétine à différentes radiations rouges monochromatiques. *J. Physiol.*, 58, 5, p. 463-464.

BENOIT (J.), DA LAGE (C.), MUEL (B.), KORDON (C.) et ASSENMACHER (I.) — 1966 — Localisation dans le spectre visible de la zone de sensibilité rétinienne maximale aux radiations lumineuses impliquées dans la gonado-stimulation chez le Canard Pékin impubère. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 263, p. 62-64.

BENOIT (J.) et ASSENMACHER (I.) — 1966 — Recherches sur la photosensibilité des récepteurs nerveux superficiel et profond dans la gonado-stimulation par les radiations visibles chez le Canard Pékin impubère. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 262, p. 2750-2752.

BERNHARD (W.) — 1966 — Ultrastructural aspects of the normal and pathological nucleolus in mammalian cells. *Nat. Cancer Inst. Monograph.*, 23, p. 13-38.

BERNSTEIN (M. H.) — 1961 — Functional architecture of the Retinal Epithelium *in* The structure of the eye. G. K. Smelser, *Acad. Press.*, N. Y., p. 139-150.

BISCHOFF (B.) — 1969 — Photoreceptoral and secretory structures in the Avian Pineal organ. *J. Ultrastruct. Res.*, 28, p. 16-26.

BLACKSTAD (T. W.) et FLOOD (P. R.) — 1963 — Ultrastructure of hippocampal axo-somatic synapses. *Nature*, 198, p. 542-543.

BLACKSTAD (T. W.) — 1967 — Cortical Grey Matter. A correlation of light and electron microscopic data *in* The neuron. H. Hyden, *Elsevier Co.*, Amsterdam, p. 49-118.

BORYSENKO (M.) — 1969 — Skin Allograft and Xenograft Rejection in the snapping Turtle, *Chelydra serpentina*. *J. exp. Zool.*, 170, p. 341-364.

BRACHET (A.) — 1931 — Traité d'embryologie des Vertébrés. *Masson*, Paris.

BRACHET (J.) — 1965 — Nouvelles observations sur le rôle des acides nucléiques dans la morphogenèse. *Presses Acad. europ. Bruxelles*, p. 288-355.

BREDER (C. M. Jr.) — 1944 — Ocular anatomy and light sensitivity studies on the Blind Fish from Cueva de los Sabinos, Mexico. *Zoologica*, 29, p. 131-144.

BREHMS (V.) — 1878 — Tierleben. Die Lurche und Kriechtiere. Leipzig, 4e ed. 1912.

BRIEGLEB (W.) — 1961 — Die Spermatophore des Grottenolms. *Zool. Anz.*, 166, p. 87-91.

BRIEGLEB (W.) et SCHWARTZKOPFF (J.) — 1961 — Verhaltenswelsen des Grottenolms (*Proteus anguinus* Laur.) und das Problem des Fortpflanzungsraumes. *Sond. naturwiss.*, 22, p. 1-3.

BRIEGLEB (W.) — 1962 — Zur Biologie und Ökologie des Grottenolms (*Proteus anguinus* Laur., 1768). *Z. Morph. ökol. Tiere*, 51, p. 271-334.

BRIEGLEB (W.) — 1963 — Zur Kenntnis eines ökotops von *Proteus anguinus* Laur. 1768. *Poročila acta carsologica*, 3, p. 151-196.

BRINI (A.) et PORTE (A.) — 1961 — Structure et formation des fibres dans le cristallin normal. Leurs modifications dans la cataracte au galactose. Etude au microscope électronique. *Bull. Soc. ophtalmol. France*, 5, p. 340-343.

BRONSTEIN (I. N.) et SEMENDIAEV (K. A.) — 1967 — Aide-mémoire de mathématiques. *Eyrolles*, Paris.

BROWN (P. K.), GIBBONS (I. R.) et WALD (G.) — 1963 — The visual cells and visual pigment of the Mudpuppy, *Necturus*. *J. Cell. Biol.*, 19, 1, p. 79-106.

BUGNON (E. S.) — 1873 — Recherches sur les organes sensitifs qui se trouvent dans l'épiderme du Protée et de l'axolotl. *Bull. Soc. Vaud. sc. nat. Lausanne*, 12, p. 259-316.

BUGNON (E.) — 1874 — Sur le système nerveux du *Proteus anguineus*. *Bull. Soc. Vaud. sc. nat. Lausanne*, 13, p. 441-443.

BURR (H. S.) — 1916 — The effects of the removal of the nasal pits in *Amblystoma* embryos. *J. Exp. Zool.*, 20, p. 27-57.

Busch (H.) et Smetana (K.) — 1970 — The nucleolus. *Academic Press*, N.Y.

Cahn (P.) — 1958 — Comparative optic development in *Astyanax mexicanus* and in two of its blind cave derivatives. *Bull. Amer. Mus. Nat. Hist.*, 115, 2, p. 70-112.

Callens (M.) — 1967 — *In* Thinès (G.). L'évolution régressive des poissons cavernicoles et abyssaux. *Masson*, Paris (1969), p. 237.

Campbell (D.) — 1965 — Physiological aspects of retinitis pigmentosa in man *in* Aspects of comparative ophthalmology. *Pergamon Press.*, p. 89-108.

Campbell (J. C.) — 1965 — An immuno-fluorescent study of lens regeneration in larval *Xenopus laevis*. *J. Embryol. exp. Morphol.*, 13, p. 171-179.

Canu (E.) — 1969 — Sulla presenza del *Proteus anguinus* Laurenti nelle acque della provincia di Gorizia (Italia) e sulla sua presumibile presenza in quelle del bacino del fiume Timavo inferiore. (Carso di Trieste). *Actes IV^e C. I. S.*, 4-5, p. 35-40.

Carasso (N.) — 1958 — Ultrastructure des cellules visuelles de larves d'Amphibiens. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 247, p. 527-531.

Carasso (N.) — 1959 — Etude au microscope électronique de la morphogenèse du segment externe des cellules visuelles chez le *Pleurodèle*. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 248, p. 3058-3069.

Caulfield (J. B.) — 1957 — Effects of varying the vehicle for OSO_4 in tissue fixation. *Journ. Biophys. Biochem. Cytol.*, 3, p. 827.

Charipper (H. A.) — 1927 — Studies on the lateral line system of Amphibia. 1 — Cytology and innervation of lateral-line organs of *Necturus maculosus*. *J. comp. Neurol.*, 44, p. 425-445.

Charlemagne (J.) et Houillon (C.) — 1968 — Effets de la thymectomie larvaire chez l'Amphibien Urodèle, *Pleurodeles waltlii* Michah. Production à l'état adulte d'une tolérance aux homogreffes cutanées. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 267, p. 253-256.

Charlton (N. H.) — 1933 — The optic tectum and its related fiber tract in blind fishes. *J. comp. Neurol.*, 57, p. 285-325.

Charlton (H. M.) — 1966 — The pineal gland and color change in *Xenopus laevis* Daudin. *Gener. comp. Endocrinol.*, 7, p. 384-397.

Chauvin (M.) — 1882 — Vorläufige Mitteilung über die Fortpflanzung des *Proteus anguineus*. *Zool. Anz.*, 5, p. 330-332.

Chauvin (M.) — 1883 — Die Art der Fortpflanzung des *Proteus anguinus*. *Zeits. f. wiss. zool.*, 38, p. 671-685.

Chèvremont (M.) — 1966 — Notions de cytologie et histologie. *Desoer*, Liège.

Chezar (H. H.) — 1930 — Studies on the lateral-line system of Amphibia. II — Comparative cytology and innervation of the lateral-line organs in the Urodela. *J. Comp. Neurol.*, 50, p. 159-175.

Clarke (W. M.) et Fowler (I.) — 1960 — The inhibition of lens-inducing capacity of the optic vesicle with adult lens antisera. *Developm. Biol.*, 2, p. 155-172.

Clayton (R. M.) — 1954 — Localization of embryonic antigens by antisera labelled with fluorescent dyes. *Nature*, 174, p. 1959.

Clos (J.) et Legrand (J.) — 1969 — Influence de la déficience thyroïdienne et de la sous-alimentation sur la croissance et la myélinisation des fibres nerveuses de la moelle cervicale et du nerf sciatique chez le jeune Rat blanc. *Arch. Anat. Micr. Morphol. Exp.*, 58, p. 339-354.

Cohen (N.) — 1966 — Tissue transplantation immunity in the adult newt, *Diemictylus viridescens*. II — The rejection phase : first and second set allograft reactions and lack of sexual dimorphism. *J. exp. Zool.*, 163, p. 173-190.

COHEN (N.) — 1968 — Chronic skin graft rejection in the Urodela. I — A comparative study of first and second set allograft reactions. *J. exp. Zool.*, 167, p. 37-48.

COHN (Z. A.) et FEDORKO (M. E.) — 1969 — The formation and fate of lysosomes *in* Lysosomes in Biology and Pathology. *North-Holland co.*, p. 43-63.

COLLIN (J. P.) — 1969 — La cupule sensorielle de l'organe pineal de la Lamproie de Planer. L'ultrastructure des cellules sensorielles et ses implications fonctionnelles. *Arch. Anat. microsc.*, 58, 2, p. 145-182.

COLUCCI (V.) — 1891 — Sulla rigenerazione parziale dell'occhio nei Tritoni. Istogenesi e svilluppo. Studio sperimentale. *Mem. ric. Ac. sc. Bologna*, ser. 5, 1, p. 593-629.

CONFIGLIACHI (P.) et RUSCONI (M.) — 1819 — Del Proteo anguino di Laurenti Monografia. Pavia, 119 p.

CONNORS (M. M.) — 1966 — Effect of wavelength and bandwidth of Red Light on Recovery of Dark Adaptation. *J. opt. Soc. Amer.*, 56, 1, p. 111-115.

CORDIER (R.) et DALCQ (A.) — 1954 — Organe stato-acoustique *in* Grassé. Traité de zoologie, 12, *Masson*, Paris, p. 453-521.

CORDIER (R.) — 1954 — Le Système Nerveux Central et les Nerfs Cérébro-spinaux *in* Grassé. Traité de zoologie, 12, *Masson*, Paris, p. 202-332.

CORSIN (J.) — 1966 — Quelques problèmes de la morphogenèse du crâne chez les Urodèles. *Colloque de Paléontologie*, Paris, p. 295-300.

CORSIN (J.) — 1968 — Influence des placodes olfactives et des ébauches optiques sur la morphogenèse du squelette crânien chez *Pleurodeles waltlii* Michah. *Ann. Embry. Morphog.*, 1, 1, p. 41-48.

CORSIN (J.) — 1968 — Rôle de la compétition osseuse dans la forme des os du toit crânien des Urodèles. *J. Embryol. exp. Morphol.*, 19, 1, p. 103-108.

COULOMBRE (J. L.) et COULOMBRE (A. J.) — 1963 — Lens development : Fiber elongation and lens orientation. *Science*, 142, p. 1489-1490.

COULOMBRE (A. J.) et COULOMBRE (J. L.) — 1964 — Corneal development. III — The role of the thyroid in dehydratation and the development of transparency. *Exp. Eye Res. G. B.*, 3, n° 2, p. 105-114.

COULOMBRE (A. J.) — 1964 — Problems in corneal morphogenesis *in* Advances in Morphogenesis, 4, *Academic Press*, N-Y, p. 81-109.

COULOMBRE (A. J.) — 1965 — The eye *in* Organogenesis. *De Haan et Ursprung*, N-Y, p. 219-251.

COULOMBRE (A. J.) — 1969 — Regulation of ocular morphogenesis. *Invest. ophthalmol.*, 8, p. 25-31.

COURTOIS (J. E.) et PERLÈS (R.) — 1959 — Précis de chimie biologique. *Masson*, Paris.

COUTEAUX (R.) — 1961 — Principaux critères morphologiques et cytochimiques utilisables aujourd'hui pour définir les divers types de synapses. *Actualités neurophysiologiques*, 3e série, p. 145-173.

CROISILLE (Y.) — 1968 — Application des techniques immunochimiques à l'étude de la différenciation des organes chez le Poulet. *Ann. Biol.*, 7, p. 703-730.

CUÉNOT (L.) — 1921 — La genèse des espèces animales. *Alcan*, Paris.

CUÉNOT (L.) et TÉTRY (A.) — 1951 — L'évolution biologique. *Masson*, Paris.

CUVIER (G.) — 1807 — Recherches anatomiques sur les reptiles regardés encore comme douteux par les naturalistes, faites à l'occasion de l'Axolotl *in* Recueil d'observations de Zoologie et d'Anatomie comparée de Humbold et Bonpland, n° 8, Paris et *in* Configliachi et Rusconi. Del proteo anguino di Laurenti. Monographia, Pavia, 1819.

DARWIN (C. R.) — 1882 — L'origine des espèces au moyen de la sélection naturelle ou la lutte pour l'existence dans la nature. *Traduction E. Barbier*, Paris, p. 149-152.

De Blainville (H. M. D.) — 1822 — De l'organisation des animaux ou Principes d'Anatomie comparée. Paris, I, p. 549.

Delle Chiaie (S.) — 1840 — Ricerche anatomica biologiche sul Proteo serpentino. *Mem. R. istituto incoraggiamento alle scienze naturali. Napoli, Torchi del Tramater,* p. 1-21.

Delsol (M.) — 1965 — Relations entre phylogenèse et ontogenèse. *Biol. Médic.,* 54, 1, p. 41-64.

Delsol (M.), Flatin (J.) et Bottu (V.) — 1966 — De la biochimie à l'histochimie dans l'étude du déterminisme de la métamorphose des Amphibiens. *Ann. Histochim.,* 1966, II, p. 183-187.

Denis (H.) — 1966 — Gene expression in Amphibian development I-II. *J. mol. Biol. G. B.,* 22, 2, p. 269-304.

Denis (H.) — 1966 — Activité des gènes au cours du développement embryonnaire. *Desoer,* Liège.

De Robertis (E.) — 1956 — Morphogenesis of the retinal rods, an electron microscope study. *Journ. Biophys. Biochem. Cytol.,* 2, 4, p. 209-221.

De Robertis (E.) et Franchi (E. M.) — 1956 — Electronmicroscopic observations on synaptic vesicles in synapses of the retinal rod and cones. *Journ. Biophys. Biochem. Cytol.,* 2, p. 307-318.

De Robertis (E.) — 1958 — Exp. cell. research. supp., 5, p. 347 *in* De Robertis (E.) — 1964 — Histolophysiologie des synapses et neurosécrétions. *Gauthier-Villars,* Paris.

De Robertis (E.) — 1960 — Some observations on the ultrastructure and morphogenesis of photoreceptors. *J. Gen. Physiol.,* 43, 6, p. 1-14.

De Robertis (E.) et Lasansky (A.) — 1961 — Ultrastructure and chemical organization of photoreceptors, *in* The Structure of the Eye. *G. K. Smelser ed., Academic Press,* N.Y., p. 29-49.

De Robertis (E.), Pellegrino di Iraldi (A.), Rodriguez de Lores Arnaix (G.) et Salganicoff (L.) — 1961 — Electron microscope observation on nerve ending isolated form from Rat brain. *Anat. Rec.,* 139, p. 220-221.

De Robertis (E.) — 1964 — Histophysiologie des synapses et neurosécrétion. *Gauthier-Villars,* Paris.

Desfosses (M.) — 1882 — De l'œil du Protée. *Comp. R. Acad. Sc. Paris,* 64, p. 1729-1731.

Devillers (Ch.) — 1958 — Le système latéral p. 940-1032 *in* Grassé. Traité de Zoologie, 13, *Masson,* Paris.

Dinnean (F. L.) — 1942 — Lens regeneration from iris and its inhibition by lens reimplantation in *Triturus torosus* larvae. *J. exp. Zool.,* 90, p. 461.

Dolivo-Dobrovolsky (V.) — 1922 — L'anatomie du crâne du Protée (*Proteus anguinus* Laur.). *Arch. zool. exp. génér.,* 61, 1, p. 1-3.

Dolivo-Dobrovolsky (V.) — 1926 — Lobanje človeske ribice (*Proteus anguinus* Laurenti). *Rad. jugoslav. Akad. Zagreb,* 232, p. 190-210.

Doorenmaalen (W. J. Van) — 1958 — Histo-serological demonstration of the localisation of lens antigens in the embryonic chick lens. *Acta morphol. neerl. scand.,* 2, p. 1-12.

Doorenmaalen (W. J. Van) — 1965 — Immunohistological studies of proteins during the development of chick lens *in* Méthodes nouvelles en embryologie expérimentale. Séminaire 1964 — Chaire d'embryologie expérimentale du Collège de France. *Hermann,* Paris, p. 151-171.

Dowling (J. E.) et Gibbons (I. R.) — 1961 — The effect of vitamin A deficiency on the fine structure of the retina *in* The Structure of the Eye. *G. K. Smelser ed., Acad. Press,* N. Y., p. 85-99.

Dowling (J. E.) et Sidmann (R. L.) — 1962 — Inherited retinal dystrophy in the rat. *J. Cell. Biol.,* 14, p. 73-109.

Dowling (J. E.) et Werblin (F. S.) — 1969 — Organization of retina of the Mudpuppy *Necturus maculosus.* I — Synaptic structure. *J. Neurophysiol.,* 32, p. 315-338.

DOWLING (J. E.) et WERBLIN (F. S.) — 1969 — Organization of the retina of the Mudpuppy, *Necturus maculosus*. II — Intracellular recording. *J. Neurophysiol.*, 32, p. 338-355.

DOWLING (J. E.) — 1970 — Organization of vertebrate retinas. *Invest. ophthalmol.*, 9, 9, p. 655-680.

DROZ (B.) — 1963 — Dynamic condition of Proteins in the visual cells of Rats and Mice as shown by Radioautography with Labelled Amino Acids. *Anat. Rec.*, 145, p. 2.

DUBOIS (R.) — 1890 — Perception des radiations lumineuses par la peau chez les Protées aveugles des grottes de la Carniole. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 110, p. 358.

DUBOIS (R.) — 1892 — Quelques faits relatifs à l'action de la lumière sur les Protées des grottes de la Carniole. *Ann. Soc. Linn. Lyon*, 39, p. 53-56.

DUBREUIL (G.) et BAUDRIMONT (A.) — 1959 — Manuel théorique et pratique d'Histologie. *Vigot Frères*, Paris.

DUMÉRIL (A.) — 1819 — Lettre de M. Charles de Schreibers à M. Duméril, sur le Protée et observations du Rédacteur à ce sujet. *J. phys. chim. hist. nat.*, p. 598-402.

DUMÉRIL (A.) — 1844-1847 — *in* Phisalix — 1911.

DUMONT (J. N.), YAMADA (T.) et CONE (V.) — 1970 — Alteration of nucleolar ultrastructure in Iris Epithelial Cells during Initiation of Wolffian Lens Regeneration. *J. exp. Zool.*, 174, p. 187-204.

DUNDEE (H. A.) — 1962 — Response of the neotenic salamander *Haïdeotriton wallacei* to a metamorphic agent. *Science*, 135, p. 1060.

DU PASQUIER (L.) — 1965 — Aspects cellulaires et humoraux de l'intolérance aux homogreffes de tissus musculaires chez le têtard d'*Alytes obstetricans* ; rôle du thymus. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 261, p. 1144-1147.

DU PASQUIER (L.) — 1970 — L'acquisition de la compétence immunologique chez les Vertébrés. Etude chez la larve du Crapaud accoucheur *Alytes obstetricans. Thèse n° 290*, Fac. Sc., Bordeaux.

DURAND (J. P.) — 1963 — Anatomie de l'orbite chez la larve de *Proteus anguinus*. *Bull. Soc. Zool. France*, 88, 23, p. 278-298.

DURAND (J. P.) — 1963 — Structure de l'œil et de ses annexes chez la larve de *Proteus anguinus*. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 256, p. 286-288.

DURAND (J. P.) et GASSER (F.) — 1965 — paru 1969 — Thyroïde larvaire et étude des protéines sériques chez *Proteus anguinus* Laurenti Urodèle cavernicole. *Actes IV^e Cong. Intern. Spéléol. Ljubljana*, 4-5, p. 75-79.

DURAND (J. P.) — 1969 — Sur les photorécepteurs rétiniens de *Proteus anguinus Laurenti*, Urodèle souterrain aux yeux rudimentaires. *Actes V^e Congrès Intern. Spéléol., Stuttgart.*

DURAND (J. P.) — 1969 — Sur la présence d'une capsule olfactive cartilagineuse rudimentaire chez le Protée (Urodèle souterrain). *Ann. Spéléol.*, 24, 2, p. 345-347.

DURAND (J. P.) — 1970 — Dispositif de platine refroidie permettant de travailler au microscope binoculaire sur des animaux à optimum thermique bas. *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 4, p. 813-815.

DURAND (J. P.) — 1970 — Le tractus nerveux optique de *Proteus anguinus* Laurenti (Batraciens Urodèles). *C. R. Acad. Sc. Paris*, 270, p. 2861-2863.

D'UVA (V.) — 1970 — Gliosomes in the ependymal cells of Lizard. *7^e cong. Intern. Microsc. Elect. Grenoble*, p. 131-132.

EAKIN (R. M.) — 1947 — Determination and regulation of polarity in the retina of *Hyla regilla*. *Univ. Calif. Publ. Zool.*, 51, 10, p. 245-288.

EAKIN (R. M.) et WESTFALL (J. A.) — 1961 — The development of photoreceptors in the stirnorgan of the treefrog, *Hyla regilla*. *Embryologica*, 6, p. 84-98.

Eakin (R. M.) et Westfall (J. A.) — 1962 — Effects of vitamin A deficiency on photoreceptors in the lateral and median eyes of the lizard *Sceloporus occidentalis*. *Amer. zoologist.*, 2, p. 520.

Eakin (R. M.) — 1965 — Differentiation of rods and cones in total darkness. *J. Cell. Biol., U.S.A.*, 25, 1, p. 162-165.

Edgeworth (F. M.) — 1928 — Development of some of the cranial muscles of Ganoïd fisches. *Philos. Trans. London*, 242, p. 1-83.

Edgeworth (F. H.) — 1935 — The cranial muscles of the vertebrates. Cambridge.

Edinger (L.) — 1908-1911 — Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentral organe des Menschen und der Tiere. II, 7, Leipzig.

Eeckhout (Y.) — 1964 — Aspects biochimiques de la métamorphose. *Revue des questions scientifiques*, 3, p. 377-393.

Eguchi (G.) — 1961 — The inhibitory effect of the injured and the displaced lens on the lens formation in *Triturus larvae*. *Embryologia*, 6, p. 13-35.

Eguchi (G.) — 1964 — Electron microscopic studies on lens regeneration. II — Formation and Growth of lens vesicle and differentiation of lens fibers. *Embryologia*, 8, p. 247-287.

Eigenmann (E. H.) — 1909 — Cave Vertebrates of America a study in degenerative evolution. *Carnegie Institution*, Washington.

Escher (K.) — 1925 — Das verhalten der Seitenorgane der wirbeltiere und ihrer nerven beim übergang zum Landleben. *Thèse Stockholm, Acta zoologica*, 4, p. 307-414.

Etkin (W.) — 1955 — Metamorphosis in Analysis of Development. *Saunders*, Philadelphia, p. 631-663.

Etkin (W.) — 1964 — Metamorphosis in Physiology of the Amphibia. *Academic Press*, p. 427-468.

Evans (E.) — 1966 — On the ultrastructure of the synaptic region of visual receptors in certain Vertebrates. *Zeits. f. Zellforsch.*, 71, 4, p. 499-516.

Eyal-Giladi, Hefzibah et Nira Zinberg — 1964 — The development of the chondrocranium of *Pleurodeles waltlii*. *Jour. Morphol.*, 114, 3, p. 527-548.

Eycleshymer (A. C.) et Wilson (J. M.) — 1910 — Normal plates of the development of *Necturus maculosus*. Normentafeln zur entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. *G. Fischer*, Jena, p. 1-50.

Fahrenbach (W. H.) — 1969 — The Morphology of the eyes of *Limulus*. II — Ommatidia of the compound Eye. *Zeits. f. Zellforsch.*, 93, p. 451-483.

Fawcett (D. W.) — 1969 — Die Zelle ein Atlas der Ultrastruktur. *Urban et Schwarzenberg*, München.

Fejérváry (G. J. Baron de) — 1926 — Note sur la variation du Protée et description d'individus provenant d'un nouvel habitat. *Ann. Mus. Nat. Hungarici*, 24, p. 228-236.

Fernández-Morán (H.) — 1961 — The fine structure of Vertebrate and Invertebrate Photoreceptors as revealed by Low-Temperature Electron Microscopy *in* The structure of the Eye. *G. K. Smelser*, N. Y., p. 521-556.

Fine (B. S.) et Zimmermann (L. E.) — 1962 — Muller cells and the « middle limiting membrane » of the human retina. An electron microscopic study. *Invest. Ophtalmol.*, 1, p. 304-326.

Follenius (E.) — 1966 — Cytologie des systèmes neurosécréteurs hypothalamo-hypophysaire des poissons Téléostéens p. 42-55 *in* Neurosecretion. *IV. Int. Symp. on Neurosecretion Strasbourg*, 1966, *F. Stutinsky, Springer-Verlag*, N. Y., 1967.

Foos (R. Y.), Miyamasu (W.) et Yamada (E.) — 1969 — Tridimensionals study of an anomalous synaptic ribbon in Human retina. *J. Ultrastruct. Res.*, 26, p. 391-398.

FOOTE (C. L.) et FOOTE (F.) — 1961 — Culture d'ovaires d'Axolotl sur différents milieux. *C. R. Acad. Sc. Paris,* 253, p. 1351-1352.
FRANCIS (E. T. B.) — 1934 — The anatomy of the Salamander. *Oxford Univ. Press.*
FRANCK (A.) — 1964 — Vergleichende Untersuchungen am Höhlenfisch *Anoptichthys antrobius* und seinen oberirdischen Vorfahren *Astyanax mexicanus. Zool. Anz.,* 172, 2, p. 95-107.
FRANÇOIS (J.) et RABAEY (M.) — 1957 — The protein composition of the human lens. *Amer. J. Ophthalmol.,* 44, 5, p. 347-356.
FRANZ (V.) — 1934 — Vergleichende Anatomie des Wirbeltierauges. Handbuch der vergleichenden anatomie der Wirbeltiere. 2, Berlin-Wien.
FREEMAN (G.) et OVERTON (J.) — 1962 — The effect of Thyroxin on the competence of lens regeneration in Xenopus. *Anat. Rec.,* 142, 2, p. 305.
FREEMAN (G.) — 1963 — Lens regeneration from the cornea in *Xenopus laevis. J. Exp. Zool.,* 154, 1, p. 39-66.
FRIEDEN (E.) et NAILE (B.) — 1955 — Biochemistry of Amphibian metamorphosis. I — Enhancement of induced metamorphosis by glucocorticoïds. *Science,* 125, p. 37-39.
FUJII (R.) — 1968 — Fine structure of the collagenous lamella underlying the epidermis of the Goby, *Chasmichthys gulosus. Ann. Zool. Japonense,* 41, 3, p. 95-106.

GABIE (V.) — 1960 — On the eye cup correlation in *Rana angolensis. Act. Embryol. Morphol. exp.,* 3, p. 35-39.
GADEAU DE KERVILLE (H.) — 1914 — Note sur la régénération des pattes et de la queue chez le Protée anguillard (*Proteus anguinus*). *Bull. Soc. Zool. Fr.,* 39, p. 109-110.
GADEAU DE KERVILLE (H.) — 1926 — Note sur un Protée anguillard (*Proteus anguinus* Laur.) ayant vécu huit ans sans aucune nourriture. *Bull. Soc. Zool. Fr.,* 51, 2, p. 81-84.
GALLIEN (L.) et DUROCHER (M.) — 1957 — Table chronologique du développement chez *Pleurodeles waltlii* Michah. *Bull. Biol.,* 91, p. 97-114.
GALLIEN (L.) — 1958 — Problèmes et concepts de l'embryologie expérimentale. *Gallimard,* Paris.
GAMS (I.) — 1965 — Hidrospeleoško poročilo. Speleolaško raziskava ozemlja med Postojnskim, Planinskim in Cerkniškim poljem. *Tipkopis. Institut za raziskovanje krasa, Postojna.*
GAMS (I.) — 1965 — La grotte de Postojna. *Actes IV^e Congrès International Spéléol. Ljubljana,* p. 5-12.
GASSER (F.) et DURAND (J.) — 1965 — Etude du sérum chez les Urodèles *Proteus anguinus* Laurenti et *Ambystoma mexicanum* Cope. Fractionnement par électrophorèse et relargage. *C. R. Acad. Sc. Paris,* 261, p. 2767-2770.
GLOWINSKI (J.) et BALDESSARINI (R. J.) — 1966 — Metabolism of norepinephrine in the central nervous system. *Pharmacological Reviews,* 18, 4, p. 1238.
GOGALA (M.), MICHIELI (Š.) et ŽENER (B.) — 1965 — Electrophysiological investigations of the reduced eye of *Proteus anguinus.* (Résumés des communications). *Actes IV^e Congrès International Spéléol. Ljubljana,* p. 78-79.
GORBMAN (A.) — 1957 — The thyroid gland of *Typhlomolge rathbuni. Copeia,* 1, p. 41-43.
GOSTEJEVA (M. N.) — 1949 — Nouvelles données sur la réduction des yeux chez les Protées. *C. R. Acad. Sc. U.R.S.S.,* 67, 1, p. 177-180.
GRASSÉ (P. P.) — 1965 — Les classes de Vertébrés *in* Grassé et Devillers, Zoologie, *Masson,* Paris.

Grau (C. R.), Austic (R. E.) et Matteson (G. C.) — 1965 — Degeneration of the Eyes of Tyrosine Deficient Chick Embryos. *Science,* 148, p. 1743-1745.
Gray (E. G.) et Whittaker (V. P.) — 1962 — The isolation of nerve endings from brain : an electron microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. *J. Anat.,* 96, p. 79-88.
Greenwood (P. H.) — 1967 — Blind cave fishes. *Studies in Speleology,* 1, 5, p. 262-274.
Gutman (A.) — 1926 — Metamorphosis in *Necturus maculatus* by means of thyroxin-adrenalin treatment. *Anat. Rec.,* 34, p. 133-134.

Habe (F.) — 1965 — Les sources de la Ljubljanica. *IV^e Congrès International de Spéléologie Ljubljana,* p. 14-18.
Habič (P.) — 1962 — Nekaj rezultatov speleoloških raziskovanj med planinskim poljem in Ljubljanskim barjem. *Naše Jame,* 4, 1-2, p. 3-8.
Hadži (J.) — 1955 — Kleinsein und kleinwerden im Tierreiche. *Umschau,* 4, p. 426.
Hadži (J.) — 1955 — Die Bedentung der Höhlenfauna für die Spelaeologie und Biologie. *V^e Congrès Yougoslave de Spéléologie Postojna,* p. 77-79.
Hadži (J.) — 1962 — Novi doneski k boljšemu poznavanju naše človeške Ribice. *Naše Jame,* IV, 1-2, p. 33-40.
Hadži (J.) — 1963 — Cloveška Ribica naj bi ne bila mladorodna dvozivka. *Naše Jame,* p. 44-48.
Hadži (J.) — 1963 — Pripomba k članku « Novi Doneski k Boljšemu poznavanju naše človeške Ribice ». *Naše Jame,* 5, 1-2, p. 71-72.
Häggendal (J.) et Malmfors (T.) — 1965 — Identification and cellular localization of the catecholamines in the retina and the choroïd of the rabbit. *Acta physiol. scand.,* 1965, 64, p. 58-66.
Hamann (O.) — 1896 — Europäische Höhlenfauna. Jena.
Hara (T. J.), Ueada (K.) et Gorbman (A.) — 1965 — Influence of thyroxine and sex hormones upon optically evoked potentials in the optic tectum of goldfish. *Gen. comp. Endocrinol.,* 5, 3, p. 313-319.
Hasegawa (M.) — 1958 — Restitution of the eye after removal of the retina and lens in the newt, *Triturus pyrrhogaster. Embryologia,* 4, p. 1-32.
Hasegawa (M.) — 1965 — Restitution of the eye from the iris after removal of the retina and lens together with the eye-coats in the newt, *Triturus pyrrhogaster. Embryologia,* 8, 4, p. 362-386.
Hawes (R. S.) — 1946 — On the eyes and Reactions to light of *Proteus anguinus. Quart. J. Microsc. Sc. N. S.,* 86, p. 1-53.
Hecht (M. K.) — 1957 — A case of parallel evolution in Salamanders. *Proc. zool. soc. Calcutta Mookerjee memor.,* p. 283-292.
Heimer (L.) — 1968 — The tracing of Pathways in the Central Nervous System. *Proceedings of the i.e.e.e.,* 56, 6, p. 950-959.
Herald (E. S.), Brownell (R. L.), Frye (F. L.), Morris (E. J.), Evans (W. E.) et Scott (A. B.) — 1969 — Blind River Dolphin : First side-swimming Cetacian *Platanista gangetica. Science,* 166, 3911, p. 1408-1420.
Hermann (J.) — 1793 — Commentarius tabulae affinitatum animalium. Argentorati et Parisiis.
Herrick (C. J.) — 1917 — The internal structure of the midbrain and thalamus of Necturus. *J. Comp. Neurol.,* 28, p. 215-348.
Herrick (C. J.) — 1933 — The amphibian forebrain. VI — *Necturus. J. comp. Neurol.,* 58, p. 1.
Herter (K.) — 1941 — Die physiologie der Amphibien *in* Kükenthal, *Handbuch der zoologie, de Gruyter and co.,* Berlin, 4, p. 201-223.
Hess (C.) — 1889 — Beochreibung des Auges von *Talpa europaea* und von *Proteus anguineus. Arch. f. ophtalmol.,* Bd 35, p. 1-19.

HEUTS (M. J.) — 1953 — Regressive evolution in cave animals. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 7, p. 290-309.
HEYNINGEN (R. Van) — 1962 — The lens *in* The Eye. H. Davson, *A.P.*, p. 213-287.
HIGGINS (G. A.) — 1920 — The nasal organs of Amphibia *in* Hilton (W. A.) — 1951 — The olfactory system of tailed Amphibia. *Bull. South. California Acad. Sci.*, 50, 3, p. 119-127.
HILL (L. G.) — 1968 — Oxygen preference in the spring cave fish, *Chologaster agassizi. Trans. Amer. Fisch. Soc.*, 97, 4, p. 448-454.
HILTON (W. A.) — 1948 — The internal ear of Salamanders. *J. Int. Zool.*, 40, 4, p. 95-99.
HILTON (W. A.) — 1949 — The sound transmitting apparatus of Salamanders. *Herpetologica*, 5, p. 33-44.
HILTON (W. A.) — 1952 — The ear components of Salamanders. *Trans. Amer. Microsc. Soc.*, 71, 4, p. 405-408.
HILTON (W. A.) — 1956 — Eye muscles of Salamanders. *Herpetologica*, 12, p. 273-276.
HILTON (W. A.) — 1957 — Head muscles of Salamanders. *Bull. So. Calif. Acad. Sc.*, 56, 1, p. 1-13.
HIRSCH-TABOR (O.) — 1908 — Uber das Gehirn von *Proteus anguineus. Archiv. f. mikrosk. Anat.*, 72, p. 719-730.
HOGBEN (L.) et SLOME (D.) — 1931 — The pigmentary effector system. VI — The dual character of endocrine coordination in amphibian colour change. *Proc. Roy. Soc. Sci. B.*, 108, p. 10-53.
HOLLWICH (F.) et TILGNER (S.) — 1961 — *Z. f. mikr. Anat. Forschung*, 67, 281-8 *in* Benoît J., *Bull. Soc. Ophtalmol. France*, 11, p. 1-9.
HOLTFRETER (J.) et HAMBURGER (V.) — 1956 — Embryogenesis : progressive differentiation *in* Analysis of Development. *Saunders Co. Philadelphia*, p. 230-296.
HORRIDGE (G. A.) — 1968 — The vertebrate visual pathway *in* Interneurons. *Freeman and Co.*, p. 244-287.
HORSTMANN (E.) — 1965 — Die Kerneinschlüsse im nebenhadenepithel des Hundes. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 770-776.
HORTON (J. D.) — 1969 — Ontogeny of the Immune response to skin Allographts in Relation to Lymphoid organ Development in the Amphibian *Xenopus laevis* Daudin. *J. exp. Zool.*, 170, p. 449-466.
HOUILLON (C.) — 1967 — Embryologie. *Hermann*, Paris.
HOUILLON (C.) — 1967 — Greffes embryonnaires de peau entre *Ambystoma mexicanum* Shaw, *Pleurodeles waltlii* Michah et *Triturus alpestris* Laur., phénomènes de tolérance et de rejet. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 264, p. 834-837.
HOUILLON (C.), TOURNEFIER (A.) et CHARLEMAGNE (J.) — 1969 — Antigénicité relative des hétérogreffes embryonnaires de tégument chez les Amphibiens Urodèles : *Ambystoma mexicanum* Shaw, *Triturus helveticus* Raz., *Triturus alpestris* Laur. et *Pleurodeles waltlii* Michah. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 268, p. 2982-2985.
HOURDRY (J.) — 1971 — Evolution des processus lytiques dans l'épithélium intestinal de *Discoglossus pictus* Otth (Amphibien Anoure), au cours de sa métamorphose. *J. Microsc.*, 10, p. 41-58.
HUBER (G. C.) et CROSBY (E. G.) — 1934 — The influence of affluent paths on the cyto-architectonic structure of the submammalian optic tectum. *Psychiat. en. Neurol. Bladen*, 3-4, p. 459.
HUXLEY (J.) et TESSIER (G.) — 1936 — Terminologie et notation dans la description de la croissance relative. *C. R. Soc. Biol.*, 121, p. 934-937.
HYDEN (H.) — 1960 — The neuron *in* The Cell. Brachet et Mirsky. *Acad. Press. N. Y.*, p. 215-323.
HYDEN (H.) — 1962-1967 — Dynamic aspects on the neuron glia. Relationship *in* The neuron. *Elsevier*, p. 179-219.

IKEDA (A.) et ZWAAN (J.) — 1966 — Immunofluorescence studies on induction and differenciation of the chicken eye lens. *Invest. ophtalmol.*, 5, 4, p. 402-412.

IKEDA (A.) et ZWAAN (J.) — 1967 — The changing cellular localization of α crystallin in the lens of the chicken embryo, studied by Immunofluorescence. *Developmental biology*, 15, p. 348-367.

ISHIKAWA (T.) et YAMADA (E.) — 1969 — Atypical mitochondria in the ellipsoid of the photoreceptor cells of Vertebrate retinas. *Invest. Ophthalmol.*, 8, 3, p. 302-316.

IVERSEN (L. L.) — 1967 — The uptake and storage of Noradrenaline in sympathetic nerves. *Cambridge University Press.*

JACOB (J.) — 1968 — Changes in nucleolar ultrastructure during amphibian development. *Exper. Cell. Res.*, 54, p. 281-284.

JACOBSON (A. G.) — 1966 — Inductive Processes in Embryonic Development. *Science*, 152, 3718, p. 25-34.

JEANNEL (R.) — 1943 — Les fossiles vivants des cavernes. L'avenir de la science, N. S., 1, *Gallimard*, Paris.

JENSEN (C. O.) — 1916 — Ved thyroidea Praeparater fremkaldt Forvandling Axolotl'en. Oversigt over des Kgl. denske videnskab. *Selskabs Forhandl.*, 3, p. 251-268.

JOLLY (J.) — 1950 — Recherches sur les ébauches optiques et sur la régénération de l'œil chez les Batraciens. *Arch. Anat. microsc. morphol. exp.*, 39, p. 63-101.

JORDAN (H. E.) — 1932 — The histology of the blood and the blood-forming tissues of the Urodele, *Proteus anguineus*. *Amer. J. Anat.*, 51, p. 215-251.

JOSEPH (G.) — 1892 — Influence de l'éclairage sur la disjonction des organes visuels, leur réduction, leur atrophie complète et leur compensation chez les animaux cavernicoles. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 17, p. 121-125.

KALTENBACH (J. C.) — 1953 — Local action of thyroxin on Amphibian metamorphosis. II — Development of the eyelids, nictidating membrane cornea and extrinsic ocular muscles in *Rana pipiens* larvae affected by thyroxin-cholesterol implants. *J. exp. Zool.*, 122, p. 41-51.

KALTENBACH (J. C.) — 1958 — Direct steroïd enhancement of induced metamorphosis in peripheral tissue. *Anat. Rec.*, 131, p. 519-520.

KALTENBACH (J. C.) — 1966 — Local action of thyroxine analogues on Amphibian Metamorphosis. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 7, p. 329-344.

KAMMERER — 1905 — Die angelbliche Ausnahme von der Regenerationsfähigheit bei den Amphibien. *Centralbl. f. Phys.*, 19, p. 684-687.

KAMMERER (P.) 1907 — Die Fortpflanzung des Grottenolmes (*Proteus anguinus* Laur.). *Verhandl. K. K. zoolog. botan. Ges. Wien*, 57, p. 277-292.

KAMMERER (P.) — 1909 — Vererbung erzwungener Fortplanzungs anpassungen III Mitt : Die Nachkommen der nicht brutpflegenden *Alytes obstetricans*. *Archiv. f. entw. Mech.*, 28, 4, p. 447-545.

KAMMERER (P.) - 1912 — Experimente über Fortpflanzung, Farbe, Augen und Körperreduction bei *Proteus anguinus* Laurenti. *Archiv. f. entw. Mech.*, 33, p. 348-461.

KAMMERER (P.) — 1923 — Breeding experiment on the inheritance of acquired characters. *Nature*, 112, p. 237-238.

KAPPERS (A. C. V.) — 1947 — Anatomie comparée du système nerveux. *Masson*, Paris.

KAPPERS (A. C. U.), HUBER (G. C.) et CROSBY (E. C.) — 1967 — The comparative anatomy of the nervous system of Vertebrates including Man. *Hafner Co.*, N. Y., 3 vol.

KARLI (P.), STOECKEL (M. E.) et PORTE (A.) — 1965 — Dégénérescence des cellules visuelles photoréceptrices et persistance d'une sensibilité de la rétine à la stimulation photique. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 238-252.

KELLY (D. E.) — 1963 — The pineal organ of the newt ; a developmental study. *Zeits. f. Zellforsch.*, 58, p. 693-713.

KELLY (D. E.) — 1965 — Ultrastructure and development of Amphibian Pineal organs *in* Progress in brain research, vol. 10, Kappers et Schadé, *Elsevier Co.*, Amsterdam.

KELLY (D. E.) — 1966 — The Leydig Cell in larval Amphibian Epidermis. Fine structure and function. *Anat. Rec.*, 154, 3, p. 685-700.

KEMP (N. E.) et QUINN (B. L.) — 1954 — Morphogenesis and metabolism of amphibian larvae after excision of the heart. II — Morphogenesis of heartless larvae of *Ambystoma punctatum*. *Anat. Rec.*, 118, p. 773-787.

KIBBEN (P. S.) — 1913 — The eye muscle nerves in *Necturus*. *J. Comp. Neurol.*, 23, p. 153-172.

KINGSBURY (B. F.) — 1895 — On the brain of *Necturus maculatus*. *J. Comp. Neurol.*, 5, p. 139.

KLOSE (W.) — 1931 — Beiträge zur Morphologie und histologie der schilddrüse, der Thymusdrüse und des postbranchialen Körpers von *Proteus anguinus*. *Zeits. Zellforsch. und Mikroskopische Anatomie*, 14, p. 385-439.

KOHL (C.) — 1891 — Vorläufige Mitteilung über das Auge von *Proteus anguineus*. *Zool. Anz.*, 14, 359, p. 93-96.

KOHL (C.) — 1895 — Rudimentäre Wirbelthieraugen. *Bibliotheca zoologica*, 14, p. 181-274.

KOLLROS (J.) et PEPERNIK (V.) — 1952 — Hormonal control of the size of mesencephalic V nucleus cells in *Rana pipiens*. *Anat. Rec.*, 113, p. 527.

KOLLROS (J.) — 1959 — Thyroid gland function in developing cold blooded vertebrates *in* Symposium on Comparative Endocrinology. *Wiley and Sons*, N. Y., p. 340-350.

KONYSHEV (V. A.) et LIST (L. V.) — 1966 — On the technique of studies of the inhibitory effect of extracts of animal organs upon the corresponding embryonic organs. *C. R. Acad. Sc. Moscou* (en Russe), 27, p. 99-111.

KOSSWIG (C.) — 1963 — Genetische Analyse konstruktiver und degenerativer Evolutions-prozesse. *Z. Zoll. Syst. Evolutionsforsch.*, 1, p. 205-239.

KOSSWIG (C.) — 1965 — Génétique et évolution régressive. *Rev. Quest. scient.*, 26, p. 227-251.

KREHT (H.) — 1931 — Uber die Faserzüge in Zentral nerven system von *Proteus anguinus* Laur. *Z. mikr. Anat. Forsch.*, 23, p. 376-426.

KRONFELD (P. C.) — 1962 — The Gross Anatomy and Embryology of the Eye *in* The Eye. *Acad. Press*, p. 1-62.

KUHN (O.) et KÄHLING (J.) — 1954 — Augenrückbildung und Lichtsum bei *Anoptichthys jordani* Hubbs und Innes. *Experientia*, 10, 9, p. 1-8.

LADMAN (A. J.) — 1958 — The fine structure of the rod bipolar cell synapse in the retina of the albino rat. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 4, p. 459-466.

LAMARCK (J. B.) — 1809 — Réédition 1873 — Philosophie zoologique. F. Savy, Paris.

LANE (N. J.) — 1968 — Lipochondria, Neutral Red Granules and Lysosomes synonymous Terms ? *in* Cell structure and its interpretation. Russel et Ross, *Arnold*, London, p. 169-182.

LANGMAN (J.) — 1959 — The first appearance of specific antigens during induction of the lens. *J. Embryol. Exp. Morph.*, 7, p. 193-202.

LANGMAN (J.) — 1959 — Appearance of antigens during development of the lens. *J. Embryol. Exp. Morph.*, 7, p. 264-274.
LANGMAN (J.) — 1961 — The appearance of specific antigens during development of the lens *in* The structure of the Eye. *Acad. Press.*, p. 235-247.
LANKESTER (E. R.) — 1925 — The blindness of Cave Animals. Lettre à l'éditeur. *Nature*, 116, p. 745-746.
LASANSKY (A.) et DE ROBERTIS (E.) — 1959 — Submicroscopic changes in visual cells of the rabbit induced by iodo-acetate. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 5, p. 245-250.
LASANSKY (A.) — 1965 — Functional implications of structural findings in retinal glial cells *in* Biology of Neuroglia. De Robertis et Carrea, *Elsevier Co.*, Amsterdam, p. 48-72.
LAURENTI (J. N.) — 1768 — Specimen medicum exhibens synopsin reptilium emendatam cum experimentis circa venena et antidota reptilium Austriacorum *in* 8 Viennae, p. 1-219.
LEBOUCQ (G.) — 1909 — Contribution à l'étude de l'histogenèse de la rétine chez les Mammifères. *Arch. Anat. Microsc.*, 10, p. 555-605.
LEHMAN (J. P.) — 1959 — L'évolution des Vertébrés inférieurs. *Dunod*, Paris.
LEVI (G.) — 1901 — Osservazioni sullo sviluppo dei coni e bastoncini della retina degli Urodeli. *Lo sperimentale*, 54, p. 521-539.
LEVI (G.) — 1911 — Ulteriori studi sullo sviluppo delle cellule visive negli anfibi. *Anat. Anz.*, 47, p. 192-199.
LEYDIG (F.) — 1857 — Lehrb. d. Histologie des Menschens und der Thiere. Frankfurt. a. M.
LOEB (C.) — 1905 — Some cellular changes in the primary optic vesicles of *Necturus*. *Jour. comp. Neurol. Psych.*, 15, p. 459-466.
LOPASHOV (G. V.) — 1961 — The development of the vertebrate eye in relation to the problem of embryonic induction. *Ann. Zool. Soc. Zool. Bot. Fennicae Vanamo*, 22, 6, p. 1-17.
LOPASHOV (G. V.) et STROEVA (O. G.) — 1963 — Development of the eye. *Israel Program for scientific translations*, Jérusalem, 1964.
LOPASHOV (G. V.) — 1963 — Developmental mechanisms of Vertebrate eye rudiments. *Pergamon Press*, N. Y.
LÜLING (K. H.) — 1953 — Uber die fortschreitende Augen Degeneration des *Anoptichthys jordani*, Hubbs and Innes (Characidae). *Zool. Anz.*, 151, 11-12, p. 289-299.
LUTZ (H.) et COLLIN (J. P.) — 1967 — Sur la régression des cellules photoréceptrices épiphysaires chez la tortue terrestre : *Testudo hermani* (Gmelin) et la phylogénie des photorécepteurs épiphysaires chez les Vertébrés. *Bull. Soc. Zool. France*, 92, 4, p. 797-808.

MAC BRIDE (E. W.) — 1925 — The Blindness of Cave Animals. *Nature*, 116, p. 818.
MAGNI (A.) et MATERAZZI (G.) — 1967 — Biochemical research on R.N.A. in the dorsal and ventral halves of the iris during regeneration of the lens in *Triturus cristatus*. *Atti Soc. Peloritana sc. fis. mat. nat.*, 13, p. 213-217.
MAISEL (H.) et LANGMAN (J.) — 1961 — An immuno-embryological study of the chick lens. *J. Emb. Exp. Morph.*, 9, p. 191-201.
MAISEL (H.) et GOODMAN (M.) — 1965 — The ontogeny and specificity of human lens proteins. *Invest. ophthalm.*, 4, 1, p. 129-137.
MAISEL (H.), KERRIGAN (M.) et SYNER (F.) — 1965 — The ontogeny of lactate dehydrogenase in the chick lens. *Invest. ophtalm.*, 4, 3, p. 362-371.
MALL (F. P.) — 1893 — Histogenesis of the retina in *Amblystoma* and *Necturus*. *Jour. Morphol.*, 8, p. 415-432.
MALMFORS (T.) — 1963 — Evidence of adrenergic neurons with synaptic terminalis in the retina, demonstrated with fluorescense and electron microscopy. *Acta physiol. scand.*, 58, p. 99-100.

MANGOLD (O.) — 1931 — Das determinations problem — III — Das Wirbeltierauge in der Entwicklung und Regeneration. *Ergebn. Biol.*, 7, p. 193-403.

MANN (I.) — 1949 — The Development of the Human Eye. *London Brit. Med. Assoc.*

MARSHALL (N. B.) et THINÈS (G.) — 1958 — Studies of the brain, sense organs and light sensitivity of a blind cave fish (*Typhlogarra widdowsoni*) from *Iraq. Proc. Zool. Soc. London*, 3, p. 441-456.

MATURANA (H. R.) — 1958 — Efferent fibres in the optic nerve of the toad (*Bufo-bufo*). *J. Anat. Lond.*, 92, p. 21-27.

MAUNSBACH (A. B.) — 1969 — Functions of lysosomes in kidney cells *in* Lysosomes in Biology and Pathologie. *N. H. Co*, p. 115-154.

MAY (R. M.) et MUGARD (H.) — 1955 — Action de l'ingestion de poudre de thyroïde sur la multiplication cellulaire dans l'encéphale des têtards de *Rana temporaria*. *Ann. Endocrinol. Paris*, 16, p. 46-66.

MAZUCCA (M.) — 1966 — Etude préliminaire au microscope électronique du noyau infundibulaire chez le cobaye, 36-41 *in* Neurosecretion. *IV^e International Symposium on Neurosecretion. Strasbourg*, F. Stutinsky, *Springer Verlag*, N. Y., 1967.

METUZALS (J.) — 1965 — Ultrastructure of the nodes of Ranvier and their surrounding structures in the central nervous system. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 719-759.

MIKAMI (Y.) — 1941 — Experimental analysis of the wolffian lens regeneration in adult newt, *Triturus pyrrhogaster*. *Japan J. Zool.*, 9, p. 303-319.

MILINE (R.) — 1965 — Discussion *in* Kelly (D. E.) — Ultrastructure and Development of Amphibian Pineal Organs. *Progress in Brain Research.*, vol. 10. *Elsevier Co.*, Amsterdam.

MILINE (R.), DEVEČERSKI (V.) et ŠVOB (M.) — 1968 — Contribution à l'étude de la structure de l'organe sous-commissural chez le Protée (*Proteus anguinus*). *Arch. Anat. Histol. Embryol. exp. Fr.*, 51, 5-8, p. 465-471.

MILLOT (N.) — 1957 — La photosensibilité des animaux dépourvus d'yeux. *Endeavour*, 16, p. 19-28.

MINELLI (G.) et QUAGLIA (A.) — 1968 — I rapporti nervosi nel tetto mesencefalico di *Triturus cristatus*. *Arch. Ital. Anat. Emb.*, 73, 3, p. 203-212.

MINIO (F. P.), MAGNENAT (P.), GARDIOL (D.) et GAUTHIER (A.) — 1965 — L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques chroniques — 1 — Dégénérescence mitochondriale dans un cas d'ictère du type Dubin Johson. *Zeits. f. Zellforsch.*, 65, p. 47-56.

MISSOTEN (L.) — 1964 — L'ultrastructure des tissus oculaires. *Bull. Soc. Belge Ophtalm.*, 136, 1, p. 1-204.

MITCHELL (R. W.) et REDDELL (J. R.) — 1965 — *Eurycea tridentifera*, a new species of troglobitic salamander from Texas and a reclassification of *Typhlomolge rathbuni*. *Texas J. Science*, 17, 1, p. 12-27.

MIZUNO (T.) — 1970 — Induction du cristallin *in vitro*, chez le Poulet en l'absence de la vésicule optique. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 271, p. 2190-2192.

MOHIDEEN (H. M.) — 1963 — Correlation between intraocular vascularization and retinal structure in some Teleosts. *Stud. Biol. mar. Grande Rivière, Rapp. ann.*, 1964, p. 51-60.

MOHR (H.) — 1961 — The effects of long visible and near infrared radiation on plants *in* Progress in Photobiologie. *Elsevier Co.*, Amsterdam, p. 44-49.

MÖLLER (A.) — 1950 — Die Struktur des Auges bei Urodelen verschiedener Körpergrösse. *Zool. Jarhb.*, 72, p. 138-182.

MÖRNER (C. T.) — 1894 — Untersuchungen der Proteinsubtanzen in den lichtbrechenden Medien des Auges. *Hopp. Scyl. Z. physiol. chem.*, 18, p. 61-106.

Mugnaini (E.) et Walberg (F.) — 1964 — Ultrastructure of neuroglia. *Ergebnisse d. Anat. Entwick. Gesch.*, 37, p. 193-236.
Munk (O.) — 1965 — Ocular degeneration in Deep-sea fishes. *Galathea Rep.*, 8, p. 21-31.

Needham (J.) — 1950 — Biochemistry and Morphogenesis. *Cambridge University Press.*
Nguhen H. Anh (J.) — 1969 — Organisation particulière du réticulum endoplasmique dans le segment interne des bâtonnets de la rétine chez les Batraciens. *J. Microscopie*, 8, p. 145-148.
Nieuwkoop (P. D.) — 1958 — Neural competence of the gastrula ectoderm in *Amblystoma mexicanum*. An attempt at quantitative analysis of Morphogenesis. *Acta Embryol. Morph. exp.*, 2, p. 13-53.
Nieuwkoop (P. D.) — 1965 — Induction and pattern formation as primary mechanisms in early embryonic differentiation *in* Cell differentiation and Morphogenesis. *N. Holland Publishing Co.*
Nilsson (S. E. G.) — 1964 — Receptor cell outer segment. Development and Ultrastructure of the Disk Membranes in the Retina of the Tadpole (*Rana pipiens*). *J. Ultr. Res.*, 11, p. 581-620.
Nilsson (S. E. G.) — 1964 — The ultrastructure of the retinal receptor cells of the frog (*Rana pipiens*). Thesis, Karolinska institutet, Stockholm *in* Nilsson S. E. G., *J. Ultr. Res.*, 27, p. 45-62.
Nilsson (S. E. G.) et Crescitelli (F.) — 1969 — Changes in Ultrastructure and Electroretinogram of Bullfrog Retina during Development. *J. Ultr. Res.*, 27, p. 45-62.
Nilsson (S. E. G.) et Crescitelli (F.) — 1970 — A correlation of Ultrastructure and Function in the Developing Retina of the Frog Tadpole. *J. Ultr. Res.*, 30, p. 87-102.
Noble (G. K.) et Pope (S. H.) — 1929 — The effect of light on the eyes pigmentation and behavior of the cave salamander *Typhlotriton*. *Anat. Rec.*, 41, 7, p. 21.
Novales (R. R.) et Davis (W. J.) — 1969 — Cellular aspects of the control of physiological color changes in Amphibians. *Ann. Zoologist*, 9, p. 479-488.
Novikoff (A. B.) — 1961 — Lysosomes and Related Particles *in* The Cell. *Academic Press.*, N. Y., p. 423-488.
Novikoff (A. B.) — 1967 — Lysosomes in nerve cells *in* The Neuron. *Elsevier Co.*, Amsterdam, p. 319-377.
Nusbum (J.) — 1907 — Ein Fall von viviparität bei *Proteus anguineus*. *Biol. Zbl.*, 27, p. 370-375.

Olson (E. G.) — 1966 — The Middle Ear Morphological Types in Amphibians and Reptiles. *Ann. Zoologist*, 6, p. 399-419.
Ogden (Th. E.) — 1968 — On the function of efferent retinal fibres *in* Euler, Skoglund and Söderberg. Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms. *Pergamon Press*, p. 89-109.
Olivier (L.) et Droz (B.) — 1966 — Sites de synthèse et voies de migration des protéines de la rétine optique. Étude radioautographique. *Ann. Oculistique*, 199, p. 878-884.
Oppel (A.) — 1889 — Beiträge zur Anatomie des *Proteus anguineus*. *Archiv. f. Mikr. Anat. Bonn*, p. 511-572.
Osborn (H. F.) — 1888 — Amphibian brain studies. *Jour. Morphol.*, 2, p. 1-160.

Palade (G. E.) — 1952 — A study of fixation for electron microscopy. *J. Exp. Med.*, 95, p. 285-298.
Palmer (S. C.) — 1912 — The numerical relations of the histological elements in the retina of *Necturus maculosus* Raf. *J. comp. Neurol.* 22, 5. p. 405-445.
Papaconstantinou (J.) — 1967 — Molecular aspects of Lens cell differentiation. *Science*, 156, p. 338-346.

PAPPAS (G. D.) — 1968 — Morphological aspects of synaptic function. *IV^e Eur. Reg. conf. on Elect. Microsc. Rome,* 1968, p. 531-536.
PEARCE (T. L.) et ZWAAN (J.) — 1970 — A light and electron microscopic study of cell behavior and microtubules in the embryonic chicken lens using colcemid. *J. Embryol. exp. Morph.,* 23, p. 491-507.
PEARSE (A. S.) — 1910 — The reactions of Amphibians to light. *Proc. Amer. Acad. Arts and Sci.,* vol. 45, 6, p. 161-208.
PEHANI (H.) et SELIŠKAR (A.) — 1941 — O dozdevni, metamorfozi heteroplastičnih transplantatov kože neoteničnih amfibij. *Ponatis iz Zbornika Prirodoslovnega društva,* 2, p. 119-124.
PERKINS (M.) — 1923 — Lettre à l'éditeur. *Nature,* 112, 238.
PESETSKY (I.) et KOLLROS (J.) — 1956 — A comparison of the influence of locally applied thyroxine upon Mauthner's cell and adjacent neurones. *Exper. Cell. Res.,* 11, p. 477-482.
PETERS (N.) et PETERS (G.) — 1965 — Die degeneration des Augen von *Typhlogarra widdowsoni* (Cyprinidae, Pisces). *Roux. Arch. Entwicklungsmech.,* 156, p. 344-362.
PETERS (N.) et PETERS (G.) — 1968 — Zur genetischen interpretation morphologischer Gesetzmäbigkeiten der degenerative evolution. *J. Morph. Tiere,* 62, p. 221-244.
PHILPOTT (G. W.) et COULOMBRE (A. J.) — 1965 — Lens development. II — The differentiation of embryonic chick lens epithelial cells *in vitro* and *in vivo. Exp. Cell. Res.,* 38, p. 635-644.
PHISALIX (M^me) — 1951 — Les Protées des grottes d'Adelsberg. *Bull. Soc. Nation. Acclimat. France Paris,* 58, p. 168-172.
PIERRO (L. J.) et SPIGGLE (J.) — 1970 — Congenital eye defects in the Mouse — III — Lens opacity in Naw-wa - 2^+ — +/sp. *J. exp. Zool.,* 173, p. 101-102.
POIRIER (J.) — 1967 — L'ultrastructure du nucléole. *La presse médicale,* 75, 48, p. 2455-2456.
POLICARD (A.), BESSIS (M.) et LOCQUIN (M.) — 1957 — Traité de Microscopie. *Masson,* Paris.
POLLISTER (A. W.) et MOORE (J. A.) — 1937 — Tables for the normal development of *Rana sylvatica. Anat. Record,* 68, 4, p. 489-496.
POMERAT (C. M.), HENDELMAN (W. J.), RAIBORN (C. W.), MASSEY (Jr et J.) — 1967 — Dynamic activities of nervous tissue *in vitro* in the neuron. *Elsevier Co.,* Amsterdam, p. 119-178.
POPOFF (N.) et ELLSWORTH (R. M.) — 1969 — The fine structure of Nuclear alterations in Retinoblastoma and in developing human retina : *in vivo* and *in vitro* observations. *J. Ultrastruct. Res.,* 29, p. 535-549.
PORTE (A.), STOECKEL (M. E.), BRINI (A.) et MÉTAIS (P.) — 1968 — Structure et différenciation du corps ciliaire et du feuillet pigmenté de la rétine chez le Poulet. Etude au microscope électronique. *Arch. Ophtal. Paris,* 3, p. 259-282.
PORTE (A.), STOECKEL (M. E.) et BRINI (A.) — 1968 — Formation de l'ébauche oculaire et différenciation du cristallin chez l'embryon de poulet. Etude au microscope électronique. *Arch. Ophtal. Paris,* 28, 7, p. 681-706.
PORTER (K. R.) et YAMADA (E.) — 1960 — Studies on the endoplasmic reticulum. V — Its form and differentiation in pigment epithelial cells of the frog retina. *J. Biophys. Bioch. Cytol.,* 8, p. 181-205.
POULSON (T. L.) — 1963 — Cave adaptation in Amblyopsid fishes. The *American Midland Naturalist,* 70, 2, p. 257-290.
POULSON (T. L.) — 1964 — Animals in aquatic environments, animals in caves *in* D. B. Dill. Handbook of Physiology, sect. 4, Adaptation to the environment, *Washington Ann. Physiol. Soc.,* 47, p. 749-771.
PRETNER (E.) — 1962 — Cloveška ribica (*Proteus anguinus* Laur.) na Hrvatskem. *Naše Jame,* 4, p. 40-53 ; 1-2, p. 31-33.
PRETNER (E.) — 1968 — 150 let Postojnske Jame 1818-1968. Postojna.

PRYMAK (F. Ch.) et HAJÓS (F.) — 1969 — Ultrastructure of synapses in supraoptic nucleus of normal and reserpine treated rats. *Abst. Fifth. Conf. Env. Comp. Endocrinologists Utrecht*, p. 136.

RAMSEY (E.) — 1909 — The brain of Amblyopsis *in* Eigenmann — Cave Vertebrates of America. Washington, p. 106-109.

RAYNAUD (A.) et RAYNAUD (J.) — 1964 — Effets de la thyroxine chez le jeune embryon d'orvet (*Anguis fragilis* L.). *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 158, 12, p. 2232-2236.

RAYNAUD (A.) et RAYNAUD (J.) — 1965 — Malformations oculaires observées chez les embryons d'orvet (*Anguis fragilis* L.) traités par la thyroxine. *C. R. Soc. Biol. Fr.*, 1965, 159, 1, p. 11-15.

RAYNAUD (A.) — 1968 — On the factors involved in the arrest of development of the limb bud in the lizard, *Anguis fragilis*. *Ind. Journ. zootomy*, 10, p. 47-53.

REDDAN (J. R.) et ROTHSTEIN (H.) — 1965 — Influence of temperature on wound healing in a poikilotherm. *Exper. Cell. Res.*, 40, p. 442-495.

REICHEL (M.) — 1927 — Étude anatomique du *Phreatobius cisternarum* Goeldi, Silure aveugle du Brésil. *Rev. Suisse Zool.*, 34, 16, p. 285-403.

REISS (K.) — 1932 — La métamorphose des greffes hétéroplastiques de la peau des Amphibiens néoténiques (*Proteus anguineus*). *C. R. Société de biologie de Lwow.*, 109, p. 1015-1017.

REITH (E. J.) — 1970 — The stages of Amielogenesis as observed in Molar teeth of Young rats. *J. Ultrast. Res.*, 30, p. 111-151.

RETZIUS (G.) — 1881 — Das Gehörorgan der Wirbelthiere. I — Das Gehörorgan des Fische und Amphibien. Kongel. Boktr, Stockholm *in* Ariens Kappers, Huber and Crosby. The comparative anatomy of the nervous system of Vertebrates including Man. *Hafner Co.*, N. Y., 1967.

REYER (R. W.) — 1954 — Further studies on lens development from the dorsal iris of *Triturus viridescens* in the absence of embryonic lens. *J. exp. Zool.*, 125, p. 1-16.

REYER (R. W.) — 1954 — Regeneration of the lens in amphibian eye. *Quart. Rev. biol.*, 29, p. 1-46.

REYER (R. W.) — 1957 — Differentiation and growth of the lens and corneal anlage of different ages when implanted into eye chamber or dorsal fin of larval host in *Ambystoma punctatum*. *Anat. Rec.*, 127, p. 355-356.

REYNOLDS (E. S.) — 1963 — The use of lead citrate at high pH as un electron opaque stain for electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 17, p. 208.

REYSS-BRION (M.) — 1965 — L'effet des rayons X sur les potentialités respectives de l'ectoderme compétent et de son inducteur naturel chez la jeune gastrula d'Amphibien. *Arch. Anat. microsc. morphol. exp.*, 53, 4, supplément, p. 396.

RHODIN (A. G.) — 1971 — The ultrastructure of the adrenal cortex of the rat under normal and experimental conditions. *J. Ultr. Res.*, 34, p. 23-71.

RINTERKNECHT (E.), PORTE (A.) et JOLY (P.) — 1969 — Contribution à l'étude ultrastructurale de l'œnocyte chez *Locusta migratoria*. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 269, p. 2121-2124.

RISS (W.), KNAPP (H. D.) et SCALIA (F.) — 1963 — Optic pathways in *Cryptobranchus allegheniensis* as revealed by the Nauta technique. *J. Comp. Neurol.*, 121, p. 31-43.

ROCHON-DUVIGNEAUD (A.) — 1943 — Les yeux et la vision des Vertébrés. *Masson et Cie*, Paris.

ROSTAND (J.) et TETRY (A.) — 1962 — La vie. *Larousse*, Paris, p. 300-301.

ROTMANN (E.) — 1942 — Über die auslösungscharakter des induktionsheiz bei der Linsenentwicklung. Versuche mit experimentell verkleinerten bzw. vergrösserte Augenbechern bei *Triton taeniatus*. *Biol. Zbl.*, 62, p. 145-170.

RUGH (R.) — 1962 — Experimental embryology. *Burgess Co*, p. 291-292.

SACHS (W. B.) — 1930 — Umwandlungsversuche an kiementragenden Schwanzlurchen durch schilddrüse und schilddrüsenpräparate. *Zool. Anz.*, 88, p. 312-321.

SADOGLU (P.) — 1957 — Mendelian inheritance in the hybrids betwen the Mexican blind cave fishes and their overground ancestor. *Verhandl. Dartrechen zool. Gesel. Graz*, p. 432-439.

SALZGEBER (B.) — 1966 — La régression du mésonéphros chez l'embryon de poulet. *J. Embryol. exp. Morph.*, 15, p. 397-419.

SAMESHIMA (M.), SHIOKAWA (K.) et KAWAKAMI (I.) — 1970 — The effect of actynomycin on nucleolar formation in early *Xenopus laevis* Gastrulae. *J. exp. Zool.*, 173, p. 113-120.

SATO (T.) — 1933 — Beiträge zur analyse der wolffschen Linsenregeneration II. *Archiv. f. Entw. Mech.*, 130, p. 19-78.

SATO (T.) — 1961 — Uber die Linsenregeneration den Gobitiden fischen. I — *Misgurnus anguillicaudatus* (Cantor). *Embryologia*, 6, p. 251-290.

SAUNDERS (J. W.) — 1966 — Death in embryonic systems. *Science*, 4, 154, p. 604-612.

SCHADÉ (J. P.) et FORD (D. H.) — 1965 — « Basic neurology ». *Elsevier Co.*, Amsterdam.

SCHLAMPP (K. W.) — 1891 — Die Augenlinse des *Proteus anguinus*. *Biol. Central bl.*, 11, p. 40-42.

SCHLAMPP (K. W.) — 1892 — Das Auges des Grottenolmes (*Proteus anguinus*). *Zeits. f. wiss. Zool.*, 53, p. 537-557.

SCHMALHAUSEN (I.) — 1939 — Le rôle de la vésicule olfactive dans le développement des cartilages de l'organe olfactif chez les Urodèles (en Russe). *C. R. Acad. Sc. U.R.S.S.*, 23, p. 395-398.

SCHNEIDER (J. G.) — 1799 — Historia Amphibiorum. Jenae, fasc. 1, p. 40.

SCHREIBER (G.) — 1931 — La costituzione endocrina del *Proteus anguineus* Laur. ed il problema della neotenia. *Atti R. Ist. Veneto Sc. Lett. Arti*, p. 90.

SCHREIBER (G.) — 1932 — Le recenti ricerche sulla neotenia di alcuni Urodeli. *Le grotte d'Italia*, 6, n° 3, p. 97-110.

SCHREIBER (G.) — 1933 — Prove funzionali sulla tiroïde del Proteo. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 8, p. 1185-1188.

SCHREIBER (G.) — 1935 — Rigenerazione atipica degli arti del *Proteus anguinus* Laur. *Atti Regia Acc. Lincei in* Aljančič et Sket, 1964.

SCHREIBER (G.) — 1935 — Un enigma zoologica il Proteo. *Rassegna faunistica Roma*, 2, 3, p. 38-49.

SCHREIBER (G.) — 1937 — Ricerche sulla metamorfosi degli innesti xenoplastici di pelle di Urodele neotenici. *Monitore Zool. ital.*, 47, suppl., p. 179-181.

SCHREIBER (G.) — 1939 — Ricerche sperimentale sulla neotenia degli Urodeli. L'Azione della tiroxina sugli innesti xenoplastici di pelle. *Arch. Zool. Ital.*, 27, p. 181-215.

SCHREIBERS (C. H.) — 1801 — A historical and anatomical description of a doubtful amphibian animal of germany, called by Laurenti *Proteus anguinus*. *Philosophical transactions Royal. Soc. London*, 91, 2, p. 241-264.

SCHULZE (F. E.) — 1876 — Zur Fortpflanzungsgeschichte des *Proteus anguinus*. *Zeits. f. wiss. Zool.*, 27, p. 350-354.

SCOPOLI (J. A.) — 1772 — Annus quintus historiae Naturae. Leipzig, 1-5, 75.

SCULLICA (L.) et TANGUCCI (F.) — 1968 — The ultrastructural relationship between pigment cells and photoreceptors. *J. Microsc.*, 7, p. 1005-1092.

SEGUY (E.) — 1936 — Code universel des couleurs. *Lechevalier*, Paris.

SEÏTE (R.) — 1970 — Etude ultrastructurale de divers types d'inclusions nucléaires dans les neurones du chat. *J. Ultr. Res.*, 30, p. 152-165.

SEMPER (K.) — 1880 — Die natürlichen existenzbedlingungen der Tiere. *Intern. wiss. bibliotek,* 39, p. 1-299 et 40, p. 1-296.
SERKO (A.) et MICHLER (I.) — 1958 — La grotte de Postojna et les autres curiosités du karst. Ljubljana.
SHAFFER (B. M.) — 1957 — Demonstration at the *IX^e th. Internat. Congr. for Cell Biology St. Andrews.*
SIGNORET (J.) — 1959 — Anatomie de la région céphalique chez *Pleurodeles waltlii* Michahelles. *Bull. Soc. Zool. France,* 84, 1, p. 33-51.
SIGNORET (J.) — 1960 — Céphalogenèse chez le Triton *Pleurodeles waltlii* Michah., après traitement de la gastrula par le chlorure de lithium. *Mem. Soc. Zool. France,* 32, p. 1-117.
SJÖSTRAND (F. S.) — 1953 — The ultrastructure of the outer segments of rods and cones of the eye as revealed by the electron microscope. *J. Cell. Comp. Physiol.,* 42, p. 15-44.
SJÖSTRAND (F. S.) — 1958 — Ultrastructure of retinal rod synapses of the guinea pig eye as revealed by three dimensional reconstructions from serial sections. *J. Ultr. Res.,* 2, p. 122-170.
SJÖSTRAND (F. S.) — 1961 — Topographic relationship between neurons, synapses and glia cells. *Neurophys. and Psychophys. Sym. Freiburg,* 1960, 13, *Springer Verlag,* Berlin.
SJÖSTRAND (F. S.) — 1961 — Electron microscopy of the retina *in* The structure of the eye. G. K. Smelser. *Acad. Press.,* N. Y., p. 1-28.
SMITH (S. D.) — 1965 — The effects of electrophoretically separated lens proteins on lens regeneration in *Diemyctylus viridescens. Jour. Exp. zool.,* 159, p. 149-166.
SOKOLOVA (Z. A.) — 1965 — Reduction of eye in *Talpa europea* L. and *Sorex araneus* L. (comparative study). Résumé anglais. *Arkh. Anat. Histol. Embriol.,* S. S. S. R., 48, 5, p. 13-17.
SPEMANN (H.) — 1904 — Uber linsenbildung nach experimenteller entfernung der primären Linsenbildungszellen. *Zool. Anz.,* 28, p. 419-432.
STEEN (T. P.) — 1970 — Origin and differentiative capacities of cells in the blastema of the regenerating salamander limb. *Ann. Zoologist.,* 10, p. 119-132.
STEFANELLI (A.) — 1954 — The differentiation of optic lobe neurons in a blind cave Teleost. *Experientia,* 10, p. 436-438.
STEINBERG (F. A.) — 1761 — Grundliche Nachricht von dem in Innerkrain liegenden Zirknitzer - See. Grätz.
STENSIÖ (E. A.) — 1947 — The sensory lines and dermal bones of the check in fishes and Amphibians. *Kungl. sc. Vet. Akad. Handl.,* 24, p. 1-195.
STONE (L. S.) — 1933 — The development of the lateral line sense organs in Amphibians observed in living and vitally stained preparation. *J. comp. Neurol.,* 57, p. 507-540.
STONE (L. S.) — 1947 — Return of vision and functional polarization in the retina of transplanted eyes. (Doyne Memorial lecture, *Oxford Ophthalmological Congress,* 1947). *Tr. Ophth. Soc. United Kingdom,* 67, p. 349-368.
STONE (L. S.) et VULTER (J. H.) — 1949 — Inhibition and release of lens regeneration in the dorsal iris of *Triturus v. viridescens. Anat. Rec.,* 103, p. 144-145.
STONE (L. S.) — 1950 — Neural retina degeneration followed by regeneration from surviving pigment cells in grafted adult salamander eyes. *Anat. Record.,* 106, p. 89-110.
STONE (L. S.) — 1950 — The role of retinal pigment cells in regenerating neural retinae of adult salamander eyes. *J. exp. Zool.,* 113, p. 9-32.
STONE (L. S.) — 1952 — An experimental study of the inhibition and release of lens regeneration in adult eyes of *Triturus viridescens. J. exp. Zool.,* 121, p. 181-224.
STONE (L. S.) et STEINITZ (H.) — 1953 — The regeneration of lenses in eyes with intact and regenerating retina in adult *Triturus v. viridescens. J. exp. Zool.,* 124, p. 435-468.

Stone (L. S.) — 1953 — An experimental analysis of lens regeneration. *Ann. J. ophth.*, 36, p. 31-39.
Stone (L. S.) — 1954 — Lens regeneration in secondary pupils experimentally produced in eyes of the adult newt, *Triturus v. viridescens. J. exp. Zool.*, 127, p. 463-492.
Stone (L. S.) — 1955 — Regeneration of the iris and lens from retina pigment cells in adult newt eyes. *J. exp. zool.*, 129, p. 505-534.
Stone (L. S.) — 1959 — Experiments testing the capacity of iris to regenerate neural retina in eyes of adult newts. *J. exp. Zool.*, 142, 1-3, p. 285-303.
Stone (L. S.) — 1959 — Regeneration of the retina, iris, and lens *in* Regeneration in vertebrates. Thornton, *Univ. Chicago Press.*, p. 3-14.
Stone (L. S.) — 1960 — Polarization of the retina and development of vision. *J. exp. Zool.*, 141, 1, p. 85-96.
Stone (L. S.) — 1964 a — Lens regeneration in cave salamanders. *J. exp. Zool.*, 155, p. 171-178.
Stone (L. S.) — 1964 b — The structure and visual function of the eye of larval and adult cave salamander *Typhlotriton spelaeus. J. exp. Zool.*, 156, 2, p. 201-218.
Stone (L. S.) — 1964 c — Return of vision in transplanted larval eyes of cave salamanders. *J. exp. Zool.*, 156, p. 219-228.
Stone (L. S.) — 1964 d — Return of vision in larval eyes exchanged between *Amblystoma punctatum* and the cave salamander *Typhlotriton spelaeus. Int. ophtalm. St. Louis U.S.A.*, 3, 6, p. 555-565.
Suzuki (A.) — 1968 — Studies on primary induction of *Triturus embryo*. 1 — Changes of inducing potency and metabolism of dorsal mesoderm of early *Triturus* gastrula. *Kumamoto Jour. sci.*, 2, 9, p. 1-8.
Swingle (W.) — 1922 — Experiments on the metamorphosis of neotenous amphibians. *J. exp. Zool.*, 36, p. 397-421.

Tata (J. R.) — 1964 — Biological action of thyroid hormones at the cellular and molecular levels *in* Actions of Hormones on molecular Processus. *Acad. Press*, N. Y., p. 58-131.
Tata (J. R.) — 1966 — The regulation of mitochondrial structure and function by thyroid hormones under physiological conditions *in* Regulation of metabolic processes in mitochondria. *Elsevier Co.*, Amsterdam, 7, p. 489-507.
Tata (J. R.) — 1969 — The action of thyroid hormones. *Gen. comp. endocrinol., supp. U.S.A.*, 2, p. 385-397.
Tata (J. R.) — 1970 — Simultaneous acquisition of metamorphic response and hormone binding in *Xenopus* larvae. *Nature*, 227, p. 686-689.
Taxi (J.) — 1967 — Observations on the ultrastructure of the ganglionic neurons and synapses of the frog *Rana esculenta* L. *in* The Neuron. Hydén H. *Elsevier Co.*, p. 221-254.
Ten Cate (G.) et Van Doorenmaalen (W. J.) — 1950 — Analysis of the development of the eye lens in chicken and frog embryos by means of the precipitin reaction. *Proc. K. ned. Akad. Wet.*, 53, p. 1-18.
Ten Cate (G.) — 1965 — Consideration on the problem of differentiation and a review of immunochemical studies on the embryonic brain and ocular lens *in* Méthodes nouvelles en embryologie. Séminaire 1964, Chaire d'embryologie expérimentale du Collège de France, *Hermann*, Paris, p. 77-147.
Terni (T.) — 1935 — Premiers résultats de la greffe de l'œil de *Proteus anguineus* sur *Amblystoma mexicanum. C. R. Ass. Anatomistes Montpellier*, p. 483-489.
Tessier (G.) — 1948 — La relation d'allométrie, sa signification statistique et biologique. *Biométrics*, 4, p. 14-53.
Thinès (G.) — 1953 — Recherches expérimentales sur la photosensibilité du Poisson aveugle *Caecobarbus geertsi* Blgr. *Ann. Soc. Roy. zool. Belg.*, 84, p. 201-205.

THINÈS (G.) — 1960 — Sensory degeneration and survival in cave fishes. *Symp. zool. Soc. London*, 3, p. 39-52.
THINÈS (G.) — 1969 — L'évolution régressive des Poissons cavernicoles et abyssaux. *Masson*, Paris.
TOKUYASU (K.) et YAMADA (E.) — 1959 — The fine structure of the retina studied with the electron microscope. IV — Morphogenesis of outer segments of retinal rods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 6, p. 225-230.
TOKUYASU (K.) et YAMADA (E.) — 1960 — The fine structure of the retina. V — Abnormal retinal rods and their morphogenesis. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 7, p. 187-190.
TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.) — 1961 — Production of congenital eye malformations, particulary in rat fetuses *in* The structure of the eye. *Acad. Press*, N. Y.
TUSQUES (J.) — 1954 — Ouverture palpébrale et développement du globe oculaire sous l'action de la thyroxine chez la Taupe. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 238, p. 2562-2564.

UHLENHUTH (E.) — 1923 — Endocrine system of *Typhlomolge rathbuni*. *Biol. Bull.*, 45, p. 303-324.

VACHON (M.) — 1944 — L'appendice arachnidien et son évolution. Note préliminaire. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 69, p. 172-177.
VALVASOR (J. W. F.) — 1689 — Die Ehre des Herzogthum Crain. 4 vol. Laybach, von den Natur Raritäten diese Landes.
VANDEL (A.) et BOUILLON (M.) — 1959 — La reproduction du Protée (*Proteus anguinus* Laur.). *C. R. Acad. Sc. Paris*, 248, p. 1267-1272.
VANDEL (A.) et BOUILLON (M.) — 1959 — Le Protée et son intérêt biologique. *Ann. Spéléol.*, 14, 1-2, p. 111-127.
VANDEL (A.) — 1964 — Biospéologie. La biologie des animaux cavernicoles. *Gauthier-Villars*, Paris, 619 p.
VANDEL (A.), DURAND (J.) et BOUILLON (M.) — 1964 — Observations sur le développement du Protée, *Proteus anguinus* Laurenti (Batraciens, Urodèles). *C. R. Acad. Sc. Paris*, 259, p. 4801-4804.
VANDEL (A.) — 1966 — The cave salamander, *Proteus* and its development. *Stud. in Speleology*, 1, 4, p. 181-185.
VANDEL (A.) — 1966 — Le Protée et sa place dans l'embranchement des Vertébrés. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 91, 2, p. 171-178.
VANDEL (A.), DURAND (J.) et BOUILLON (M.) — 1966 — Contribution à l'étude du développement de *Proteus anguinus* Laurenti, (Batraciens, Urodèles). *Ann. Spéléol.*, 3, p. 609-619.
VANDEL (A.) et DURAND (J. P.) — 1970 — Le cycle vital du Protée. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 270, p. 2699-2701.
VERNIER (J. M.) — 1969 — Table chronologique du développement embryonnaire de la truite arc-en-ciel *Salmo Gairdneri* Rich. 1836. *Ann. Embryol. Morph.*, 2, 4, p. 495-520.
VIALLI (M.) — 1931 — Ricerche sulla metamorfosi degli anfibi — 1 — Innesti di tiroide di *Triton alpestris* neotenico e di *Proteus anguineus*. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 6, p. 1049-1059.
VIAUD (G.) — 1960 — Le sens dermatoptique, mode primitif de photoréception envisagé spécialement chez les organismes aquatiques *in* Progress in Photobiology. *Elsevier ed.*, Amsterdam, p. 197-202.
VILTER (V.) — 1933 — Les phénomènes internes de la pigmentation de la cellule épithéliale chez les Vertébrés. *C. R. Soc. Biol.*, 113, p. 1086-1091.
VILTER (V.) — 1939 — Evolution des bandes sombres provoquées par la section de nerfs pigmentomoteurs chez les Téléostéens. Intervention de la circulation en tant que vecteur des hormones pigmentomotrices. *C. R. Soc. Biol.*, 130, p. 391-394.
VILTER (V.) — 1949 — Physiologie des migrations pigmentaires dans la rétine. *XIII^e Cong. Intern. Zool. Paris*, 1948, p. 347-348.

VILTER (V.) — 1949 — Relations synaptiques dans la rétine de la Tortue. *C. R. Soc. Biol.*, 143, p. 338-340.

VILTER (V.) — 1951 — Intervention probable de la lumière dans la naissance des structures rétiniennes révélées par l'étude comparée de la rétine chez les anguilles normales et cavernicoles. *C. R. Soc. Biol.*, 145, p. 54-56.

VILTER (V.) — 1953 — Evaluation quantitative de populations cellulaires dans la recherche cytoarchitectonique. *C. R. Soc. Biol.*, 147, p. 1866-1869.

VINCENTIIS (M.), MAGNI (A.) et MATERAZZI (C.) — 1965 — Attività dipeptidasica della metà dorsale e ventrale dell'iride nel corso della rigenerazione del cristallino in *Triton cristatus*. *Att. Ac. Naz. Lincei*, 38, 2, p. 259-263.

VIRÉ (A.) — 1900 — La faune souterraine de France. *Baillière et Fils*, Paris.

VIRÉ (A.) — 1900 — L'influence du milieu sur les organes sensoriels des animaux des cavernes. Résumé du rapport. Section d'Anatomie comparée. *XIII^e Congrès International de Médecine, Masson*, Paris, p. 1-2.

VIRÉ (A.) — 1902 — Influence de la lumière et l'obscurité sur la transformation des animaux, observations et expériences. *19^e Conf. Annuelle transformiste. Bull. et mém. Soc. Anthrop. Paris.*

VIRÉ (A.) — 1904 — Sur quelques expériences effectuées au Laboratoire du Muséum d'Histoire Naturelle. *C. R. Acad. Sc., Paris*, 138, p. 706-708.

WACHS (H.) — 1914 — Neue versuche zur Wolff'schen linsenregeneration. *Arch. f. Entw. Mech.*, 39, p. 384-451.

WALD (G.) — 1946 — The metamorphosis of visual systems in Amphibia. *Biol. Bull.*, 91, p. 239-240.

WALD (G.) — 1955 — The photoreceptor process in vision. *Am. J. Ophthalm.*, 40, p. 18-41.

WALD (G.) — 1958 — The significance of vertebrate metamorphosis. *Science*, 128, p. 1481.

WALD (G.) — 1961 — Functional architecture of the retinal epithelium *in* The structure of the eye. G. K. Smelser, *Academic Press.*, N. Y., p. 139-150.

WALD (F.) et DE ROBERTIS (E.) — 1961 — The action of glutamate and the problem of the extracellular space in the retina. An electromicroscopic study. *Zeits. f. Zellforsch.*, 55, p. 649-661.

WALDER (P.) — 1950 — Uber das Wachstum der Kopforgane und die Entstchung von Microphthalmie bei isolierten kopfstücken und zirkulationslosen Keinien von *Triton alpestris*. *Acta Zool.*, 31, p. 187-231.

WATTIAUX (R.) — 1969 — Biochemistry and function of lysosomes. Handbook of molecular cytology. *North Holland publishing Co*, p. 1159-1178.

WEBER (A.) — 1945 — Fibres centrifuges dans le nerf optique de l'Axolotl. *Schweiz Med. Wehnschr.*, 75, p. 631.

WHITE (E. L.) — 1948 — *In* Bertin. Système nerveux. *Traité Zool.* Grassé, 13, p. 854-922.

WIEDERSHEIM (R.) — 1890 — Beiträge zur entwicklungsgeschichte, von *Proteus anguineus*. *Archiv. f. mikrosk. Anat.*, 35, p. 121-140.

WILLIER (B. H.), WEISS (P. A.) et HAMBURGER (V.) — 1956 — Analysis of development. *W. B. Saunders*, Philadelphia.

WITSCHI (E.) — 1956 — Development of Vertebrates. *Saunders Company*, London.

WOLFF (G.) — 1895 — Entwicklungs physiologische studien I — Die regeneration der Urodelenlinse. *Arch. f. Entw. Mech.*, 1, p. 380-390.

Wolff (E.) et Haffen (K.) — 1952 — Sur une méthode de culture d'organes embryonnaires « *In vitro* ». *Texas reports biol. Med.*, 10, 2, p. 463-472.
Wolff (E.) — 1964 — Methodes nouvelles en embryologie. *Hermann*, Paris, p. 9-15.
Wolff (E.) — 1965 — Inductions et mouvements morphogènes dans le développement embryonnaire *in* Acquisitions récentes en Biologie. *Aubier Montaigne*, Paris.
Wolff (E.) — 1967 — De l'embryologie expérimentale à la biologie moléculaire. *Dunod*, Paris, p. 1-4.

Yamada (E.) — 1960 — Observations on the structure of photoreceptive elements in the vertebrate eye. *J. Electromicr. Jap.*, 9, p. 1-14.
Yamada (T.) et Takata (C.) — 1965 — An autoradiographic study of protein synthesis in regenerative tissue transformation of iris lens in the newt. *Develop. Biol.*, 8, p. 358.
Yamada (T.) et Takata (C.) — 1965 — An immunofluorescent autoradiographic study on temporal sequence of final S. phase and synthesis of γ-crystallins in a lens regenerating system. *J. Cell. Biol.*, 27, p. 114-115.
Yamada (T.) — 1966 — Control of tissue specificity : the pattern of cellular synthetic activities in tissue transformation. *Ann. zoologist*, 6, p. 21-31.
Yvroud (M.) — 1966 — Développement de l'organe olfactif et des glandes annexes chez *Alytes obstetricans* Laurenti, au cours de la vie larvaire et de la métamorphose. *Arch. Anat. Microsc.*, 55, n° 3, p. 387-410.

Zalokar (M.) — 1944 — Contribution à l'étude de la régénération du cristallin chez le Triton. *Rev. Suisse. Zool.*, 51, p. 443-521.
Zeller (E.) — 1888 — Uber die Larve des *Proteus anguineus*. *Zool. Anz.*, 11, p. 570-572.
Zeller (E.) — 1889 — Uber die Fortpflanzung des *Proteus anguinus* und seine larve. *Jahreshefte d. ver. f. vaterl. naturkunde Württemberg*, p. 131-138.
Zwaan (J.) — 1963 — Immunochemical analysis of the eye lens during development. *Thèse de l'Université d'Amsterdam in* Croisille, 1968.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 22 novembre 1971.
Le Président de l'Université Paul-Sabatier,
Professeur Louis LARENG.

Autorisation de soutenance accordée :
Toulouse, le 22 novembre 1971.
L'Attaché d'Administration,
J. ARGAST.

M. Declume, imprimeur, Lons-le-Saunier. — 520-71-240.
Janvier 1972 « Dépôt légal 1er trimestre 1972 — N° 6244 ».

Printed in France.